ENCYCLOPÉDIE
CHIMIQUE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE

M. FREMY

Membre de l'Institut, professeur à l'École polytechnique, directeur du Muséum
Membre du Conseil supérieur de l'instruction publique

PAR UNE RÉUNION

D'ANCIENS ÉLÈVES DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE, DE PROFESSEURS ET D'INDUSTRIELS

ET NOTAMMENT DE

MM. **ARSON** et **AUDOUIN**, ing. en chef des travaux chim. à la Compagnie parisienne du gaz
H. BECQUEREL, répétiteur à l'École polytechnique; **BERTHELOT**, sénateur, membre de l'Institut
BOUILHET, ing. dir. de la maison Christofle; **M. BOURGEOIS**, répétiteur à l'École polytechnique
BRESSON, ancien directeur des mines et usines de la Société autrichienne des chemins de fer de l'État
BOURGOIN, professeur à l'École de pharmacie; **BOUTAN**, ingénieur des mines
CAMUS, directeur de la Compagnie du gaz; **AD. CARNOT**, directeur des études de l'École des mines
CHARPENTIER (Paul), ingénieur-chimiste expert, essayeur à la Monnaie
CHASTAING, pharmacien en chef de la Pitié; **CLÈVE**, prof. à l'Université d'Upsal; **CUMENGE**, ingén. en chef des mines
CURIE (J.), maître de conférences à la Faculté des sciences de Montpellier; **DEBRAY**, membre de l'Institut
DEHÉRAIN, membre de l'Institut, professeur au Muséum
DITTE, professeur à la Faculté des sciences de Paris; **DUBREUIL**, président de la chambre de commerce à Limoges
DUCLAUX, prof. à l'Inst. agronom.; **DUQUESNAY**, ing. des manuf. de l'État; **DE FORCRAND**, docteur ès sciences
FUCHS, ing. en chef des Mines; **GARNIER**, professeur à la Faculté de médecine de Nancy
GAUDIN, ancien élève de l'École polytechnique, prof. de chimie; **GIRARD**, directeur du laboratoire municipal
L. GODEFROY, professeur à l'École libre des hautes-études; **L. GRUNER**, inspecteur général des mines
Ch.-Er. GUIGNET, ancien élève et répétiteur à l'École polytechnique, professeur de chimie
GUNTZ, maître de confér. à la Fac. des sciences de Nancy; **HENRIVAUX**, direc. de la manufact. des glaces de Saint-Gobain
JOANNIS, maître de conférences à la Faculté des sciences de Bordeaux; **JOLY**, maître de conférences à la Sorbonne
JUNGFLEISCH, prof. à l'École de pharmacie; **KOLB**, administ. de la Société des manufact. des produits chimiques du Nord
LEIDIÉ, pharm. en chef de l'hôpital Necker; **LEMOINE**, ing. en ch. des ponts et chaussées, exam. à l'École polytechnique
LODIN, ing. en chef des mines; **MALLARD**, prof. à l'École des mines; **MARGOTTET**, prof. à la Faculté des sciences de Dijon
MARGUERITTE, prés. du conseil d'admin. de la compagnie paris. du gaz
MEUNIER (STANISLAS), aide-natur. au Muséum; **MOISSAN**, agrégé à l'Éc. de pharm.
MOUTIER, examinateur de sortie à l'École polytechnique
MUNTZ, professeur, directeur des laboratoires à l'Institut agronomique; **NIVOIT**, profess. à l'École des ponts et chaussées.
OGIER, dir. du laboratoire de toxicologie à la préfecture de police; **PABST**, chimiste principal au laboratoire municipal
PARMENTIER, profes. à la Faculté des sciences de Montpellier; **PÉCHINEY**, direct. des usines de produits chim. du midi
POMMIER, industriel; **PORTES**, pharm. en chef de l'hôpital de Lourcine; **PRUNIER**, prof. à l'École de pharmacie
RIBAN, directeur du laboratoire de la Sorbonne; **ROSWAG**, ingénieur civil des Mines
ROUSSEAU, s.-dir. du laboratoire de chimie de la Sorbonne; **SABATIER**, prof. à la Faculté des sciences de Toulouse
SARRAU, professeur à l'École polytechnique; **SCHLAGDENHAUFFEN**, dir. de l'École de pharmacie de Nancy
SCHLŒSING, prof. au Conservatoire des arts et métiers; **SOREL**, anc. ingén. des manuf. de l'État
TERREIL, aide-naturaliste au Muséum; **TERQUEM**, professeur à la Faculté de Lille
URBAIN, répétiteur à l'École centrale des arts et manufactures; **VIEILLE**, ing. des poudres et salpêtres
VILLIERS, agrégé à l'École de pharm.; **VINCENT**, prof. à l'École centrale; **VIOLLE**, prof. à la Faculté des sciences de Lyon
VILLON, ingénieur chimiste; **WICKERSHEIMER**, ingénieur en chef des mines, etc.

TOME IX. — **CHIMIE ORGANIQUE**

2e *section* (2e *fascicule*).

CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

DEUXIÈME PARTIE

CHIMIE DES LIQUIDES ET DES TISSUS DE L'ORGANISME

PAR LES Drs GARNIER
Professeur à la Faculté de médecine de Nancy.

LAMBLING
Professeur à la Faculté de médecine de Lille.

SCHLAGDENHAUFFEN
Directeur de l'École supérieure de pharmacie de Nancy.

PARIS
Vve CH. DUNOD, ÉDITEUR
LIBRAIRE DES CORPS NATIONAUX DES PONTS ET CHAUSSÉES, DES MINES
ET DES TÉLÉGRAPHES,
49, Quai des Augustins, 49.

1892



LIVRE I. — NOTIONS PRÉLIMINAIRES

Par M. LAMBLING.

LIVRE II. — ALIMENTS

Par M. LAMBLING.

LIVRE III. — DIGESTION

Par MM. GARNIER et SCHLAGDENHAUFFEN.

LIVRE PREMIER.

NOTIONS PRÉLIMINAIRES.

CHAPITRE PREMIER.

NOTIONS GÉNÉRALES SUR LES MUTATIONS DE MATIÈRES ET LES TRANSFORMATIONS DE L'ÉNERGIE CHEZ LES ÊTRES VIVANTS.

La chimie physiologique a pour objet l'étude des phénomènes chimiques que présente la vie ; elle n'est donc qu'une partie de la physiologie, c'est-à-dire de la science qui étudie l'ensemble des phénomènes vitaux, mais une partie si considérable par le nombre et par l'importance des faits, et d'ailleurs si spéciale quant à ses méthodes, qu'elle a dû nécessairement se constituer en discipline particulière. Néanmoins c'est la physiologie qui trace les limites, nous donne la définition et nous permet de rendre plus précis l'objet de la chimie physiologique.

La vie est caractérisée, comme l'a dit excellemment Claude Bernard, par la réunion et l'enchaînement de deux ordres de phénomènes : 1° Des phénomènes d'usure, de *destruction vitale* qui répondent à l'activité fonctionnelle de l'organisme ; 2° des phénomènes plastiques ou de *création vitale*, qui répondent au repos fonctionnel, à la régénération organique. Chez tout être vivant, l'édifice organique est le siège d'un perpétuel mouvement qui met chacune de ses particules en échanges constants avec le milieu ambiant. D'une part, l'usure et la destruction des tissus, résultat de l'activité fonctionnelle de l'être, aboutit à la production de déchets qui sont déversés au dehors, et, d'autre part, ces pertes se réparent, à mesure qu'elles se produisent, par l'apport de matériaux nouveaux venus de l'extérieur et adaptés à l'organisme par la synthèse rénovatrice.

On saisit donc comme « un courant de matière qui traverse incessamment l'être vivant et le renouvelle dans sa substance en le maintenant dans sa forme ». Or, ces deux opérations de destruction et de rénovation, sans lesquelles on ne saurait concevoir la vie, végétale ou animale, ont pour condition une *succession de phénomènes chimiques*. L'étude de ces phénomènes, de leur signification dans les divers processus de la vie normale ou pathologique, constitue l'objet de la chimie physiologique.

§ I. — LE PRINCIPE DE LA CONSERVATION DE LA MATIÈRE ET DE L'ÉNERGIE APPLIQUÉ AUX ÊTRES VIVANTS.

Pour nous faire une première idée de cette succession de phénomènes, essayons de suivre dans leurs grandes lignes les transformations que subissent les matériaux, que le monde minéral ambiant fournit incessamment aux êtres vivants, et pour cela, faisant d'abord abstraction de toute différenciation morphologique, considérons les mutations de ces matériaux au cours de leur circulation à travers l'ensemble des êtres vivants envisagés comme un tout unique, à travers la *matière vivante*. Nous serons ainsi amené à poser une première formule, très large à la vérité et très générale, sorte d'équation des mutations de la matière chez les êtres vivants, et, en même temps, à envisager le côté thermique de ces mutations, c'est-à-dire les transformations d'énergie qui accompagnent ces métamorphoses de la matière.

Les éléments qui entrent dans la constitution des êtres vivants peuvent essentiellement se ramener aux suivants : carbone, hydrogène, oxygène, azote, soufre et phosphore. L'observation montre que ces matériaux sont empruntés au règne minéral sous la forme d'acide carbonique, d'eau, d'ammoniaque (et d'azote), d'acides sulfurique et phosphorique, et qu'ils passent dans la matière vivante, par un cycle de réactions qui débute par un dégagement d'oxygène libre, et par la synthèse de corps organiques complexes, à poids moléculaire élevé, tels que les matières albuminoïdes, les hydrates de carbone et les corps gras. Ces matériaux organiques et leurs dérivés, après avoir subi le travail d'adaptation propre à chaque être, deviennent finalement les principes immédiats dont sont constitués les organismes vivants. Puis, par une série de simplifications moléculaires, au cours desquelles il y a fixation d'oxygène, ces produits de synthèse se défont peu à peu, se morcellent en des fragments à poids moléculaire de plus en plus faible, jusqu'à ce que cette série de dislocations aboutisse aux termes les plus simples d'une destruction totale, à l'eau, l'acide carbonique, l'ammoniaque, etc...., c'est-à-dire que ce cycle de réactions se referme par la réapparition — et le retour au monde minéral — des substances mêmes par lesquelles on l'a vu débuter.

Les phénomènes chimiques de la vie à la surface du globe pourraient donc être résumés en un système de deux grandes équations chimiques : 1° La première, qui serait une équation de synthèse, comprendrait dans son premier membre de l'eau, de l'acide carbonique, de l'ammoniaque, de l'acide sulfurique, etc..., dans son second membre, de l'oxygène libre et des matériaux organiques complexes (matières albuminoïdes, graisses, etc...). Cette équation exprimerait que de l'oxygène a été arraché à des matières minérales complètement oxydées, et qu'à ce phénomène de *réduction* a succédé un processus de *synthèse* aboutissant à la production de composés organiques plus riches en carbone et en hydrogène, moins riches en oxygène, que le couple $H^2O + CO^2$ qui servait de point de départ. 2° La seconde équation, qui serait la précédente prise en sens inverse, correspondrait à un vaste phénomène de *décomposition*. Elle exprime-

rait que l'oxygène libre a été précipité sur des composés organiques dont la décomposition a abouti finalement à la production de matières minérales complètement *oxydées*, telles que l'eau, l'acide carbonique, l'acide sulfurique (l'azote aboutissant à l'état d'ammoniaque ou d'azote libre).

Tel est le cycle rotatif que parcourt la matière durant son passage à travers les êtres vivants. Il convient d'ajouter immédiatement que tous les êtres vivants ne participent pas à la totalité de ce cycle, c'est-à-dire que les matériaux dont ils sont constitués ne parcourent pas chez chacun d'eux le cycle entier que nous venons d'indiquer. Nous verrons, par exemple, que ce n'est guère que chez les plantes vertes que l'assimilation du carbone et de l'hydrogène se fait en partant de l'eau, de l'acide carbonique, les autres êtres vivants ne pouvant assimiler ces éléments que sous la forme de corps plus complexes. En d'autres termes, si tous les êtres vivants accomplissent ce double travail d'organisation et de désorganisation qui est une loi physiologique générale, ils ne parcourent pas nécessairement tous les degrés de l'échelle des synthèses ou de l'échelle des décompositions. Souvent le travail des uns ne commence que là où se termine celui des autres. Ce point sera précisé dans un instant.

Ainsi tous les matériaux qui constituent l'être vivant sont empruntés au milieu minéral ambiant, et font retour à ce milieu après avoir parcouru un cycle déterminé d'opérations chimiques. En d'autres termes, les êtres vivants ne créent ni ne détruisent rien, comme on l'a cru autrefois. Les métamorphoses chimiques, qu'ils subissent incessamment dans toutes leurs parties, sont soumises, comme toutes les transformations chimiques, à la loi de la conservation de la matière. Pour chaque organisme pris en particulier, on peut à l'aide de la balance dresser le bilan exact de ses échanges de matière avec le monde extérieur, et, selon qu'il est dans une période d'accroissement ou de déclin, constater que les entrées l'emportent sur les sorties, ou inversement, et que la différence se retrouve exactement dans l'augmentation ou la diminution du poids total de l'être. Rien ne nous paraît aujourd'hui plus simple que l'application méthodique de ce principe à l'étude des échanges nutritifs, mais l'acquisition de cette notion n'en marque pas moins, il importe de le faire ressortir ici, l'une des étapes les plus importantes de l'histoire des sciences biologiques. Conçue déjà par Lavoisier et nettement énoncée par ce grand chimiste, la méthode en question reçut tout son développement entre les mains de Boussingault, de Liebig,.. qui l'appliquèrent à l'étude de l'ensemble même des phénomènes de la nutrition chez les animaux et les végétaux. On verra dans la suite de cet ouvrage combien cette méthode a été fructueuse.

La double équation par laquelle nous avons résumé sommairement le cycle des transformations chimiques de la matière vivante — à supposer même qu'elle fût connue dans toutes ses parties — ne représenterait, comme il arrive du reste pour toute équation chimique, qu'un côté du phénomène, celui qui est relatif aux masses réagissantes et à la nature des transformations que ces masses subissent. Elle ne rendrait pas compte du côté thermique de ces réactions, où en termes plus généraux, des transformations d'énergie qui sont corrélatives avec ces transformations chimiques. En effet, la construction des matériaux

organiques complexes aux dépens des éléments purement minéraux, eau, acide carbonique, etc..., avec séparation d'oxygène libre, est *endothermique*. Elle s'accomplit avec absorption de chaleur, c'est-à-dire qu'elle correspond à l'accumulation dans les matériaux ainsi formés d'une certaine somme d'énergie dont on dira l'origine dans un instant. Au contraire, la décomposition de ces matériaux est *exothermique* : à mesure que les édifices moléculaires ainsi construits subissent cette désagrégation progressive qui correspond à la phase de simplification, à mesure que, fixant de nouveau l'oxygène libre, ils descendent degré par degré l'échelle des destructions, l'énergie accumulée en eux redevient libre et disponible.

On touche ici à la source de toute activité vitale. C'est cette énergie libérée au cours de la dislocation des principes immédiats organiques qui est utilisée par les organismes pour l'accomplissement de leurs actes vitaux. Toute manifestation vitale, à la considérer au point de vue physico-chimique, présente ce double aspect : Elle est d'une part une dépense de force ; elle s'accompagne d'autre part d'une désagrégation plus ou moins profonde des matériaux organiques dont dispose l'être vivant. Celui-ci fait descendre à une partie de ces substances l'échelle des destructions de la matière organique, et utilise pour l'acte vital qu'il doit accomplir la force qui lui est fournie par cette transformation chimique. Cette énergie est dépensée sous des formes diverses. Si nous considérons d'abord l'animal, nous voyons qu'il exécute un certain nombre de *travaux mécaniques*, ceux qu'il accomplit par exemple en vue de la poursuite, de la préhension et de l'ingestion de ses aliments. Il dépense en outre pour le maintien de sa température une certaine quantité de *chaleur*. Dans ses muscles et dans ses nerfs il se fait, par suite des phénomènes électriques dont ces tissus sont le siège, une dépense d'énergie sous la forme d'*énergie électrique*, dépense qui, chez certains animaux (les torpilles par exemple) se manifeste, grâce à des organes particuliers avec une intensité remarquable. Enfin quelques espèces spéciales (lampyres, pyrophores) ont le pouvoir de produire à volonté une lumière souvent fort intense, c'est-à-dire, que ces animaux dépensent, sous la forme d'*énergie lumineuse*, une partie de l'énergie dont ils disposent. D'une manière générale, le fonctionnement de tous les tissus et de tous les systèmes consomme de l'énergie sous une forme ou sous une autre. La plante n'échappe pas à cette loi générale. Activité fonctionnelle et dépense d'énergie sont deux phénomènes inséparables. Or, l'énergie ainsi dépensée, on le démontrera plus loin, a toujours sa source dans l'énergie chimique des matériaux organiques dont dispose l'être vivant, et ainsi nous constatons que le fonctionnement de la vie se résume en deux ordres de phénomènes qui en sont à la fois l'effet et la cause première. D'une part l'activité vitale a pour conséquence une usure de matériaux organiques, et d'autre part, c'est par cette usure qu'est fournie l'énergie nécessaire à la manifestation de cette activité.

Une dernière remarque se place naturellement ici. Nous avons montré tout à l'heure l'être vivant soumis à la loi de la conservation de la matière. On prévoit dès maintenant que la même conclusion s'impose pour ce qui regarde les transformations de l'énergie. Les organismes ne créent aucune partie de l'énergie dont ils disposent. Il ne peuvent que restituer la force qui leur a été fournie par un

agent extérieur. C'est là un fait que nous déduisons immédiatement du principe de la conservation de l'énergie et que vérifient d'ailleurs toutes les découvertes de la physique et de la chimie biologiques. Expliquons ceci par un exemple très simple : Élevons, je suppose, à une certaine hauteur H un poids P, et suspendons ce poids à un fil. Si l'on vient à couper le fil, le corps tombe et exécute un certain travail exprimé numériquement par le produit du poids P, qui représente la force, par la hauteur de chute H, qui représente le chemin parcouru. En élevant ce poids, on lui a donc donné la *capacité* de fournir du travail. Cette capacité que possède un corps de fournir du travail a reçu le nom d'*énergie potentielle* ou simplement d'*énergie*. Dans l'exemple choisi, le travail dépensé pour élever le corps est égal à celui que fournit le corps en retombant; quand le travail ainsi rendu par un système matériel est précisément égal à celui que l'agent extérieur a accompli pour fournir au système l'énergie que celui-ci possédait, on dit que le système est *conservatif*. Il rend tout ce qu'on lui a donné. En physique on admet que tous les systèmes sont conservatifs. C'est là le principe de la conservation de l'énergie. Partant de ce principe, on peut dire que *l'entretien de la vie ne consomme aucune énergie qui soit propre à la vie* (Berthelot). Cette énergie est empruntée tout entière au monde extérieur, et doit se retrouver tout entière dans l'énergie dépensée au dehors par l'être vivant.

En résumé, si l'on suit les métamorphoses chimiques de la matière dans son passage à travers les êtres vivants, on constate que les substances fournies aux organismes par le milieu minéral subissent deux procès inverses l'un de l'autre. Le premier est un phénomène de complication moléculaire avec accumulation dans les produits complexes formés d'une certaine quantité d'énergie, qui est empruntée à un agent extérieur; le second est un phénomène de simplification, de dislocation moléculaires avec restitution, mise en liberté de l'énergie qui a été empruntée précédemment.

Étudions de plus près ces deux grands processus physico-chimiques de la vie.

§ II. — LA SYNTHÈSE VÉGÉTALE. — ORIGINE DE L'ÉNERGIE DONT DISPOSENT LES ÊTRES VIVANTS.

L'observation montre que les principes immédiats organiques dont sont composés les tissus des êtres vivants proviennent, en dernière analyse, du règne végétal. Les animaux, en effet, n'ont pas le pouvoir d'élaborer de toutes pièces ces matériaux. Ceux-ci sont édifiés dans les plantes vertes (plantes à chlorophylle) et l'énergie nécessaire à ce travail de synthèse est fournie par les radiations solaires. C'est dans les matériaux ainsi formés que les animaux trouvent, directement ou indirectement, l'énergie nécessaire à l'entretien de leur existence. On verra plus loin quelles sont les restrictions qu'il convient de faire sur ce point : cette relation que l'on constate ainsi entre le règne animal et le règne végétal n'est pas l'expression physiologique d'une loi qui relierait la vie végétale et la vie animale. En outre, il ne faudrait pas croire que les animaux soient dépourvus de tout pouvoir d'opérer des synthèses, ni enfin que ces dernières soient dans le règne vé-

gétal, l'apanage exclusif des plantes vertes. Mais en fait, à ne considérer que l'équilibre cosmique entre les deux règnes, l'observation la plus banale montre que les animaux herbivores vivent aux dépens des plantes, que les carnassiers vivent aux dépens des herbivores, en un mot que le règne animal considéré dans son ensemble est subordonné au règne végétal, qui lui fournit l'instrument de son activité, nous voulons dire des matériaux organiques tout formés, et avec ces matériaux, l'énergie nécessaire à l'entretien de la vie.

Ces substances organiques sont édifiées dans les plantes vertes qui empruntent aux radiations solaires l'énergie nécessaire à ce travail chimique. La radiation solaire est donc la cause première de toutes les manifestations vitales. C'est elle qui met en jeu l'instrument compliqué de ces synthèses, la granulation chlorophyllienne; c'est elle qui fournit la force nécessaire à l'accomplissement de l'acte chimique capital dans cet important phénomène, nous voulons dire la décomposition de l'acide carbonique et de l'eau, avec dégagement d'oxygène.

Il n'entre pas dans le plan de cet ouvrage, de refaire ici l'histoire de cette importante découverte. D'ailleurs, le phénomène chlorophyllien et la nutrition de la plante, en général, ont été exposés dans une autre partie de l'Encyclopédie chimique (1); on ne retiendra donc ici, de l'étude de ce phénomène que quelques données essentielles, nécessaires à la claire intelligence de cet exposé général.

Lorsque des feuilles fraîches sont plongées dans une eau contenant un peu d'acide carbonique, et exposées à l'action de la lumière solaire, leur surface se couvre rapidement de petites bulles gazeuses qui s'échappent et s'élèvent en un chapelet presque ininterrompu. Bonnet observa, le premier, ce phénomène, en 1750. Priestley démontra, en 1771, que le gaz dégagé est de l'oxygène. Ingenhousz montra que le phénomène ne se produit qu'avec les plantes colorées en vert, qu'il est nul dans l'obscurité, et qu'il s'accroît avec l'intensité de l'éclairement c'est-à-dire que l'insolation est la condition nécessaire du dégagement de gaz. Enfin Sennebier fit voir que l'oxygène provient de la décomposition de l'acide carbonique.

Cette expérience fondamentale peut être répétée très facilement de la manière suivante. On place une certaine quantité d'une plante aquatique (par exemple, des tiges d'*Elodea canadensis*) au fond d'un grand vase à précipité, rempli d'eau ayant dissous un peu d'acide carbonique. On recouvre les tiges d'un grand entonnoir complètement immergé dans le liquide, et sur la queue duquel on installe un tube rempli d'eau. En exposant le tout au soleil, on provoque un dégagement de bulles gazeuses, qui s'élèvent et remplissent peu à peu le tube à réactions. Ce gaz qui renferme de l'acide carbonique entraîné étant agité avec un peu de potasse, laisse un résidu souvent assez riche en oxygène pour rallumer la bougie.

La variation du phénomène avec l'intensité de l'insolation s'observe fort simplement en plongeant verticalement dans le liquide une baguette de verre le long de laquelle est enroulée une tige d'Elodea, la surface de section de la tige étant

(1) Voyez t. X, *Nutrition de la plante*, p. 46. — Le lecteur qui voudra tenir compte des travaux postérieurs au magistral exposé de M. Dehérain pourra consulter : J. Sachs, *Vorlesungen über Pflanzenphysiologie*, 2e éd. Leipzig, 1887. — Van Tieghem, *Traité de botanique*, Paris, 1889.

tournée vers le haut. Il est facile de constater que le nombre de bulles gazeuses que laisse échapper la section augmente nettement avec l'intensité de l'éclairement (1). Corrélativement on observe que la proportion d'acide carbonique contenu dans l'eau diminue constamment, que le dégagement s'arrête lorsque tout l'acide a disparu, ou bien qu'il est nul dès le début lorsqu'on fait usage d'eau bouillie ou chargée d'un alcali qui a fixé l'acide carbonique.

Ainsi les parties vertes des plantes possèdent la propriété de décomposer l'acide carbonique sous l'influence de la radiation solaire. La matière colorante verte, la chlorophylle, qui est l'agent de ce puissant phénomène de réduction, existe dans les parties vertes sous la forme de granulations molles, enfouies dans l'intérieur des cellules. Elle est probablement liée au protoplasma cellulaire par une combinaison inconnue, car tous les agents physiques ou chimiques qui tuent le protoplasma suppriment aussi l'activité spéciale de la chlorophylle, c'est-à-dire annihilent le pouvoir qu'elle possédait de décomposer l'acide carbonique avec dégagement d'oxygène. Du moins, a-t-on observé que la chlorophylle extraite de la cellule et mise en dissolution ou en suspension a perdu à cet égard toute activité (2).

On trouvera dans une autre partie de l'*Encyclopédie chimique* l'exposé complet des propriétés de la chlorophylle, l'étude de ses produits de décomposition,

(1) A. von Wolkoff et Van Tieghem ont montré que le dégagement de gaz est proportionnel à l'intensité de l'éclairement. Wolkoff plaçait dans un vase en verre rempli d'eau chargée d'acide carbonique une plante verte (*Ceratophyllum demersum*) que l'on disposait dans une caisse de forme allongée. L'une des extrémités de la caisse était munie d'une glace en verre dépoli qui constituait, vis-à-vis de la plante, la source de lumière. En faisant varier la distance de la plante à la glace de verre, on constatait que le nombre des bulles gazeuses diminue en raison directe du carré de la distance, donc proportionnellement à l'intensité de la lumière. Dans les expériences plus précises de M. van Tieghem, et qui conduisirent à des résultats de même sens, la source lumineuse était figurée par la flamme d'une bougie (A. von Wolkoff, cité par Ad. Mayer, *Lehrbuch Agrikulturchemie*, 2e éd., Heidelberg, 1875, t. I, p. 31. — Van Thieghem, *Comptes rendus*, t. LXIX, p. 482).

(2) Pour ce qui regarde le mécanisme même de cette réduction, on en est encore réduit à des hypothèses. On ne peut que signaler ici l'ingénieuse théorie de A. Gautier qui admet que la chlorophylle peut exister sous deux modifications, la chlorophylle blanche, et la chlorophylle verte, présentant des rapports analogues à ceux de l'hydroquinone avec la quinone ou de l'indigo blanc avec l'indigo bleu. (A. Gautier, *La chimie des plantes*, in *Revue scientifique*, n° du 10 février 1877). — Il convient de faire remarquer à ce propos l'intérêt considérable que présente pour l'étude du phénomène chlorophyllien la *carotine* récemment étudiée par Arnaud. Cette singulière substance, qui est un hydrocarbure de formule $C^{26}H^{38}$, fixe avec énergie l'oxygène atmosphérique dont elle peut absorber jusqu'à 24 p. 100 de son poids, soit environ deux cents fois son volume. Sa présence constante à côté de la chlorophylle à laquelle elle est associée dans le liquide huileux chlorophyllien, jointe à cette remarquable avidité pour l'oxygène permet de supposer qu'elle n'est pas étrangère au phénomène de réduction qui nous occupe ici. (Arnaud, *Comptes rendus*, 9 mars 1885, 17 mai 1886, 9 mai 1887, 9 décembre 1889.)

C.-Eg. Bertrand fait observer que, d'après les dosages effectués par Arnaud, les feuilles persistantes contiennent beaucoup moins de carotine que les feuilles caduques. Peut-être conviendrait-il de voir une liaison entre la faible puissance respiratoire des premières et leur médiocre richesse en carotine. On sait que les feuilles persistantes absorbent beaucoup moins d'oxygène que les feuilles caduques, qu'elles ne restituent à l'état d'acide carbonique que la moitié de l'oxygène qu'elles ont absorbé, qu'elles contiennent enfin beaucoup d'oxalate de chaux et des acides. Quoi qu'il en soit, la question mérite d'être reprise à ce point de vue. (Communication personnelle de M. Bertrand).

de son spectre d'absorption, etc.... Rappelons seulement ici que le spectre de la chlorophylle présente une série de bandes d'absorption, c'est-à-dire que cette substance absorbe des groupes de radiations d'une certaine réfrangibilité, et qu'on peut admettre que c'est l'énergie des radiations ainsi disparues qui reparaît, au moins en partie, sous la forme d'énergie chimique accumulée d'une part dans les matériaux de synthèse élaborés par la plante, et d'autre part dans l'oxygène mis en liberté (1).

On admet que ce sont surtout les radiations de la région B-C, du spectre dont l'énergie intervient le plus activement dans le phénomène de la décomposition de l'acide carbonique et, conséquemment, de la synthèse des produits organiques. Grâce à l'emploi d'une méthode très élégante, Timiriatzeff (2) a même réussi à démontrer ce fait, par une sorte de procédé graphique, en se servant de la plante elle-même comme d'un appareil enregistreur photographique. L'auteur met à profit ce phénomène bien établi aujourd'hui que le premier produit des réactions synthétiques qui succèdent à la décomposition de l'acide carbonique, est l'amidon, que l'on voit nettement apparaître dans les cellules vertes des feuilles après des périodes d'insolation parfois très courtes (3). Voici comment on opère : on fait tomber, pendant trois à six heures à l'aide d'un héliostat et d'un prisme, un spectre bien net sur une feuille verte d'une plante qui a été maintenue pendant deux à trois jours dans une obscurité complète, afin de détruire tout l'amidon des parties vertes. Deux petites bandes de papier collées sur la feuille et portant les principales raies de Fraunhofer servent de points de repère dans le spectre qui doit être maintenu strictement stationnaire pendant toute la durée de l'expérience. On décolore ensuite rapidement la feuille à l'aide de l'alcool bouillant qui dissout la chlorophylle, et on traite par la teinture d'iode qui fait apparaître, par la coloration qu'elle donne avec l'amidon formé, l'image du spectre d'absorption de la chlorophylle, tracée sur la feuille comme au crayon ou à l'encre de Chine. On constate ainsi que la production maxima d'amidon se localise dans la région B-C, où elle se manifeste sur la feuille par une bande foncée très nette et correspondant exactement à la première bande d'absorption des solutions de chlorophylle.

Ainsi il est bien démontré que c'est dans les radiations absorbées par la chlorophylle que le végétal puise l'énergie nécessaire à la synthèse des principes

(1) La décomposition de l'acide carbonique et de l'eau, premier stade de la synthèse des matériaux organiques dans les plantes vertes, est la seule réaction photochimique, actuellement connue, qui s'accompagne d'absorption de chaleur. Toutes les autres réactions photochimiques sont exothermiques, la lumière ne fournissant d'autre énergie que la dose infinitésimale réclamée par son rôle d'agent excitateur. Berthelot fait remarquer à ce propos qu'il n'est pas prouvé qu'il ne se produise pas en même temps dans l'organisme végétal des réactions complémentaires et simultanées, capables de fournir l'énergie indispensable (*Comptes rendus*, t. CXII, p. 329, 1891). S'il en était ainsi, les radiations solaires n'apporteraient que l'énergie nécessaire à la mise en train du mécanisme chlorophyllien. Il convenait de signaler ici cette hypothèse.

(2) C. Timiriatzeff, *Comptes rendus*, t. CX, p. 1346, 1889.

(3) Ce fait a été établi en premier lieu par le botaniste allemand H. v. Mohl (Adolph Mayer, *Lehrbruch der Agrikulturchemie*, 2e éd., Heidelberg, 1876, t. I, p. 56). Le lecteur trouvera là toute la bibliographie relative à la production de l'amidon dans les feuilles.

immédiats organiques dont nous voyons la plante s'enrichir sous nos yeux au cours de sa croissance. Quant au mécanisme chimique de ces synthèses, il n'était encore, il y a peu d'années, que fort incomplètement connu. M. Déhérain a discuté dans le tome X de l'*Encyclopédie* (*Nutrition de la plante*, p. 46), les diverses hypothèses qui ont été mises en avant en ce qui concerne les premiers produits de la synthèse végétale, et nous nous serions contentés de renvoyer le lecteur à cet exposé, si les récentes acquisitions de la chimie organique dans le groupe des matières sucrées n'étaient venues, dans l'intervalle, jeter un jour nouveau sur cette question.

Ce problème si important du mécanisme chimique de la synthèse végétale, et qui s'impose à l'étude dès l'entrée de la chimie biologique, a préoccupé à bon droit un grand nombre de physiologistes et de chimistes. Dans le cycle rotatif que parcourt la matière à travers les êtres vivants, n est-ce point là le phénomène initial? N'est-ce point par là que pénètre dans le tourbillon vital, l'énergie qui va alimenter toute l'activité des organismes? C'est le végétal qui ramasse en quelque sorte les produits que la matière vivante a conduits au bas de l'échelle des destructions, et qui sont tombés en état d'indifférence chimique; c'est par lui que ces produits rentrent dans le cycle des opérations de la vie, mais modifiés, transformés, et apportant aux êtres vivants, sous la forme de substances organiques complexes, tout à la fois la matière qui va les constituer et la force qu'ils vont dépenser pour vivre. Or, tout est singulier et nous frappe dans ce puissant phénomène de synthèse. Si mystérieux que soient encore pour nous beaucoup de points dans l'histoire des phénomènes de la désagrégation organique, du moins nous saisissons la direction générale et un certain nombre d'étapes importantes de cette série de transformations. Dailleurs nous verrons que ce phénomène de désagrégation est lent, progressif, cette lenteur étant précisément le caractère spécifique des décompositions chimiques corrélatives avec l'activité fonctionnelle, et la condition de cette activité. Au contraire, la synthèse des matériaux organiques présente une rapidité, nous dirions presque une soudaineté qui surprend et qui laisse tout d'abord impuissante la chimie cherchant à saisir le mécanisme et la succession des phénomènes. Ainsi on peut observer sur des filaments de spirogyres complètement débarrassés d'amidon, par un séjour à l'obscurité de deux à trois jours, que l'apparition d'amidon sous l'action de la lumière solaire est déjà manifeste au bout d'une demi-heure (1). Dans les mêmes conditions, Krauss (2) prétend avoir constaté au microscope la formation d'amidon chez les spirogyres directement insolés, déjà au bout de la cinquième minute (3). Quel est donc le mécanisme d'une synthèse aussi rapide?

L'expérience montre que dans le phénomène de l'assimilation, les feuilles vertes dégagent un volume d'oxygène égal à celui de l'acide carbonique qu'elles

(1) W. Dettmer : *Manuel technique de physiologie végétale*, traduit par H. Michels, Paris, 1890, p. 43.

(2) Cité par Sachs, *Vorlesungen über Pflanzenphysiologie*, Leipzig, 1887, p 301.

(3) La preuve que, dans ces expériences, la synthèse se fait à partir de l'acide carbonique est fournie par ce fait que cette reproduction de l'amidon dans les feuilles ne s'opère pas dans une atmosphère dépourvue de ce gaz.

absorbent, et comme d'autre part, elles sont impuissantes à décomposer l'oxyde de carbone, il est vraisemblable que cet oxygène provient à la fois de l'eau et de l'anhydride carbonique (Voy. p. 64) : en d'autres termes, on est conduit à admettre que la décomposition porte sur l'hydrate normal

$$CO^2 + H^2O = CO(OH)^2,$$

qui perdant deux atomes d'oxygène laisse comme résidu un hydrate de carbone, isomère des glucoses. La réaction se passerait conformément à la formule :

$$nCO(OH)^2 = nO^2 + (CH^2O)^n$$

dans laquelle n peut prendre toutes les valeurs possibles depuis l'unité.

Le premier terme formé serait le corps CH^2O, l'adéhyde méthylique, laquelle en se polymérisant produirait un glucose :

$$\underset{\text{Aldéhyde méthylique.}}{6CH^2O} = \underset{\text{Glucose.}}{C^6H^{12}O^6}.$$

D'autres hydrates de carbone pourraient dériver d'une manière analogue soit de l'aldéhyde méthylique par des condensations de degrés différents, soit des hydrates de carbone ainsi formés par des transformations dont on conçoit aisément la possibilité.

Cette manière de voir primitivement énoncée par Bæyer, fut adoptée par Würtz qui, aussitôt après la découverte de l'aldol, et ses recherches sur la polymérisation des adéhydes, avait pressenti et indiqué le rôle important que jouent ces substances dans les synthèses organiques. Mais la plupart des physiologistes, considérant l'action toxique qu'exercent les aldéhydes volatiles sur les tissus végétaux, rejetèrent systématiquement l'hypothèse de Bæyer. Cette objection serait en effet péremptoire, s'il était nécessaire que l'aldéhyde méthylique subsistât en nature pendant quelque temps après sa formation : elle n'a plus aucune valeur si l'on admet que cette aldéhyde se transforme immédiatement, et l'altérabilité extrême qu'elle manifeste au contact de la plupart des réactifs rend cette supposition tout à fait vraisemblable. D'ailleurs Bokorny a tout récemment démontré que le méthylal $CH^2(OCH^3)^2$, substance qui se dédouble avec la plus grande facilité, par hydratation, en esprit de bois et en aldéhyde méthylique peut, sans exercer aucune influence fâcheuse, donner lieu à une production d'amidon dans les filaments de spirogyres, aussi bien que l'alcool méthylique lui-même ou des sucres fermentescibles. D'autre part, Maquenne a réussi à extraire, des feuilles vertes de différentes espèces, de l'alcool méthylique, par simple distillation avec de l'eau. Enfin les brillantes synthèses, réalisées au cours de ces dernières années dans le groupe des sucres sont venues, sinon apporter une démonstration éclatante de l'exactitude des hypothèses de Bæyer et de Würtz, du moins donner à cette théorie une très grande vraisemblance (1).

(1) Voyez dans la *Revue générale des sciences* (n° du 30 mars 1890) et dans les *Annales agronomiques* (n° du 25 mai 1890) l'étude d'ensemble qu'a faite M. Maquenne sur ce sujet, et à laquelle nous empruntons en grande partie ce court exposé. Le lecteur trouvera réunie dans ces deux articles toute la bibliographie de cette question. — Voyez aussi : E. Fischer, *Deutsch. chem. Ges.*, t. XXIII, p. 2114, 1890, et *Journ. de chim. et de pharm.* (5), t. XXII, p. 376, 1890.

Le fait capital mis en lumière par ces recherches et essentiel au point de vue physiologique qui nous occupe ici, est la production de sucres $C^6H^{12}O^6$ par polymérisation de l'aldéhyde méthylique. Cette transformation déjà tentée par Würtz a été réalisée par Boutlerow, puis par O. Loew et enfin par E. Fischer qui a fait de cette réaction le point de départ de recherches du plus haut intérêt. Fischer a montré que, dans cette polymérisation, il se produit un mélange de corps sucrés dont plusieurs sont encore fort mal déterminés et parmi lesquels figure un corps de formule $C^6H^{12}O^6$ qui reçut d'abord de Loew la dénomination de *méthose*. Cette méthose est identique à l'*α-acrose*, composé extrait par Fischer des produits de la polymérisation de l'acroléine ou plus exactement du bibromure d'acroléine :

$$2C^3H^4OBr^2 + 2Ba(OH)^2 = C^6H^{12}O^6 + 2BaBr^2.$$

Le même corps peut être obtenu par polymérisation de la *glycérose* (1), produit d'oxydation de la glycérine en présence du noir de platine (Grimaux) ou du brome en solution alcaline (Fischer) :

$$2C^3H^6O^3 = C^6H^{12}O^6.$$

L'α-acrose présente les caractères d'un véritable sucre, et cette synthèse directe à partir de l'aldéhyde méthylique d'un composé si semblable aux corps sucrés fournis par le règne végétal vient apporter à la théorie de Bæyer et de Würtz un appui fort précieux déjà. Mais il y a plus : l'étude de l'acrose a conduit pas à pas à la production synthétique, non seulement d'un grand nombre de sucres naturels, mais encore de toute une série de composés du même ordre dont on ne soupçonnait pas l'existence et qui vraisemblablement figurent aussi parmi les produits de l'activité végétale.

En effet, l'acrose-α est en réalité une *lévulose inactive*, corps nouveau, non encore trouvé dans le règne végétal, et que la levure de bière dédouble en *lévulose ordinaire* qui disparaît par fermentation, et en une *lévulose dextrogyre*, composé nouveau, qui subsiste dans la liqueur. Traitée par l'hydrogène naissant, la lévulose inactive se transforme en *mannite inactive*, $C^6H^{14}O^6$, qui est un isomère de la mannite ordinaire et qui par oxydation fournit un sucre, la *mannose inactive* $C^6H^{12}O^6$, isomère de la mannose naturelle (2). La mannose inactive grâce à un artifice très élégant, peut être dédoublée en une mannose gauche, composé nouveau et une mannose droite identique à la mannose naturelle (3).

(1) Ce composé est en réalité un mélange d'aldéhyde glycérique $CH^2OH - CHOH - CHO$ et de dioxyacétone $CH^2OH - CO - CH^2OH$. Il convient de faire remarquer que la glycérose réduit la liqueur de Fehling à la manière des sucres, et fermente comme eux sous l'action de la levure de bière. Grimaux, à qui l'on doit cette observation, considère donc avec raison ce produit comme un véritable sucre. C'est le premier par ordre de date des corps fermentescibles obtenus par synthèse.

(2) Cette mannose ou seminose a été trouvée d'abord à côté de la lévulose ordinaire parmi les produits d'oxydation de la mannite naturelle; plus tard Reiss l'obtint en hydratant par ébullition avec l'acide sulfurique étendu le péricarpe des graines de Phytelephas, vulgairement appelé ivoire végétal. Tollens et Gans l'ont également préparée en intervertissant le mucus des tubercules de salep; enfin, sous les mêmes influences, beaucoup de graines appartenant à diverses familles : palmiers, liliacées, rubiacées, etc..., peuvent en fournir des proportions variables.

(3) Le dédoublement n'a pas été opéré directement sur la mannose inactive. Celle-ci a été

Enfin ces deux mannoses, hydrogénées, font retour à la mannite, c'est-à-dire qu'elles fournissent respectivement une mannite droite, ou mannite ordinaire, et une mannite gauche, composé nouveau. Ces deux mannites viennent se placer à côté de la mannite inactive dont elles représentent les deux composants. Ajoutons que la mannose droite peut être transformée par l'intermédiaire de son osazone en lévulose gauche ordinaire. — D'autre part, les *acides mannoniques droit et gauche*, $C^6H^{12}O^7$, dérivés par oxydation des deux mannoses droite et gauche, sont transformés sous l'action de la chaleur et en présence de la quinoléine, en leurs isomères respectifs, les *acides gluconiques droit et gauche* dont la combinaison fournit un *acide gluconique inactif*. Ces trois acides, réduits par l'amalgame de sodium, fournissent respectivement les *glucoses* (ou dextrose) *droite*, *gauche* et *inactive*.

Ces brillantes synthèses ont fait faire, comme on le voit, un progrès considérable à cette question des sucres si importante au point de vue des phénomènes de synthèses qui nous occupent. Appuyée sur cet ensemble de faits, l'hypothèse de Bæyer prend un caractère de vraisemblance de plus en plus grand. Il est permis dès à présent d'admettre que la synthèse végétale débute par la décomposition de l'hydrate normal d'acide carbonique $CO(OH)^2$ qui est dédoublé en aldéhyde méthylique et en oxygène qui se dégage. Cette aldéhyde se condense au fur et à mesure qu'elle est produite et échappe ainsi à l'action de nos réactifs. Cette condensation présente probablement des degrés successifs. On peut admettre que l'aldéhyde méthylique donne naissance d'abord en triplant sa molécule aux dérivés glycériques, puis par des polymérisations d'un degré de plus en plus élevé aux dérivés érythriques en C^4, à l'arabinose et à la xylose, sucres en $C^5H^{10}O^5$, et enfin aux corps en $C^6H^{12}O^6$ c'est-à-dire au glucose et aux composés analogues. Des condensations plus profondes encore se produisent peut-être. En effet, les recherches synthétiques de Fischer et de ses élèves ont eu non seulement pour résultat d'élargir et d'enrichir singulièrement, par la découverte d'isoméres nouveaux, le groupe des sucres naturels ; elles nous ont encore révélé l'existence de corps sucrés à molécules plus complexes et notamment de corps en $C^7H^{14}O^7$, $C^8H^{16}O^8$, $C^9H^{18}O^9$, qui ont pu être obtenus en partant des glucoses, mannoses ou lévuloses. Ces composés seront vraisemblablement retrouvés dans le règne végétal. Déjà Fischer a montré que l'un des sucres en C^7, la manno-heptose, $C^7H^{14}O^7$ fournit par réduction un alcool heptatomique, $C^7H^{16}O^7$, qui est identique avec la perséite, composé particulièrement abondant dans les fruits du *Laurus persea*, et présentant d'après les recherches de Maquenne la même formule.

Revenons maintenant à l'amidon dont nous signalions plus haut la formation si rapide dans les feuilles insolées. La production de ce corps aux dépens des glucoses peut s'expliquer par un phénomène de déshydratation qui succéderait aussitôt à la polymérisation aldéhydique et dont les cellules vivantes nous offrent d'ailleurs plus d'un exemple. Mais ce n'est là encore qu'une hypothèse. Ajoutons

transformée d'abord par oxydation en un acide mannonique inactif, $C^6H^{12}O^7$, ou acide racémo-mannonique, qui par l'intermédiaire des sels de morphine ou de brucine se sépare facilement en un acide droit et en un acide gauche. Chacun de ces acides fournit par réduction une mannose de même signe.

qu'elle s'applique également à la formation des polyglucosides tels que les saccharoses, $C^{12}H^{22}O^{11}$. Quant aux autres corps non azotés, graisses, acides végétaux, tannins, etc..., bien que nous possédions à cet égard toute une série de précieuses observations (1), nos connaissances sur ce point n'ont pas encore une cohésion suffisante. On en peut dire autant pour ce qui regarde la synthèse des corps azotés, corps neutres, alcaloïdes, matières albuminoïdes. Il est vraisemblable que dans la formation de ces dernières un rôle important doit être attribué aux corps amidés tels que l'asparagine qui sont si répandus dans les organismes végétaux (2). Le mécanisme encore si obscur de ces synthèses ne pourra être élucidé que par une étude méthodique des métamorphoses et des migrations de chacun des principes nutritifs de la plante. C'est là précisément le plan d'un vaste ensemble de recherches entreprises depuis plusieurs années par Berthelot et André, et dans lesquelles plusieurs espèces de plantes ont été suivies et analysées dans toutes leurs parties, depuis l'ensemencement jusqu'à la reproduction. La nature de cet ouvrage ne nous permet pas d'exposer ici les résultats déjà fort intéressants qui ont été obtenus. Nous ne pouvons que renvoyer le lecteur aux mémoires originaux, dont les titres montreront ici suffisamment le soin et la méthode avec lesquels cette difficile question a été attaquée et comme investie par ces savants (3).

§ III. — LES MUTATIONS DE MATIÈRES ET LES TRANSFORMATIONS DE L'ÉNERGIE CHEZ LES ANIMAUX.

On a vu plus haut que le principe de la conservation de l'énergie, appliqué aux êtres vivants, conduit à cette conclusion que ceux-ci ne créent point l'énergie qu'ils dépensent, mais que cette énergie est fournie tout entière par un agent extérieur, et qu'elle doit se retrouver tout entière dans l'énergie dépensée

(1) Voyez ici les intéressants travaux de A. Gautier : *La Chimie des plantes* (*Revue scientifique* du 10 février 1877). — Voyez aussi J. Sachs, *Vorlesungen über Pflanzenphysiologie*, Leipzig, 1887, p. 296, 319, 321, etc. — Ad. Mayer, *loc. cit.*; p. 151 et suiv.

(2) Schenk, *Handb. d. Bot.* t. II, 1re partie, p. 31, 114, etc... — O. Lœw, *Pflüger's Arch.*, t. XXII, p. 503. — Grimaux, *Bull. Soc. chim.* (2), t. XXXVIII, p. 64.

(3) *Sur l'existence et la formation des azotates dans le règne végétal. — Les azotates dans les végétaux. — Les azotates dans les végétaux, leur présence universelle. — Les azotates dans les plantes aux diverses périodes de la végétation. — Les azotates dans les différentes parties des plantes. — Sur la formation du salpêtre dans les végétaux* (*Annales de chimie et de physique* (6), t. VIII, 1886, p. 1 et suiv.).

Sur les carbonates dans les plantes vivantes (*Annales* (6), t. X, p. 85).

Recherches sur l'acide oxalique dans la végétation. — Sur une relation entre la formation de l'acide oxalique et celle des principes albuminoïdes dans certains végétaux (*Annales* (6), t. X, 1887, p. 289, 308 et 350).

Sur les principes azotés de la terre végétale (*Ann.* (6), t. XI, p. 368. Voyez aussi, p. 43 et suiv., l'indication des mémoires relatifs à la fixation de l'azote par les plantes).

Sur le carbone organique contenu dans les sols, etc .. (*Ann.* (6), t. XIII, p. 74).

Sur l'état de la potasse dans les plantes, etc... — *Sur le dosage de la chaux dans la terre et les plantes. — Sur les états du soufre dans les plantes*, etc... — *Sur les états du phosphore dans les plantes*, etc... — *Sur le phosphore et l'acide phosphorique dans la végétation* (*Ann.* (6), t. XV, p. 86 et suivantes.)

sous des formes diverses par les êtres animés. Or, toutes les découvertes de la physique et de la chimie biologiques nous conduisent aujourd'hui à cette conclusion que c'est la désagrégation des matières organiques dont dispose l'être vivant qui est la source unique de cette énergie. Il y a équivalence entre la somme des énergies de modes divers (chaleur, travail mécanique, etc...) (1) dépensées par l'être vivant pendant un temps donné, et la quantité de chaleur qui correspond aux métamorphoses chimiques accomplies dans les tissus de l'être pendant le même temps.

Cette notion fondamentale en physiologie date des mémorables recherches de Lavoisier sur la respiration. L'expérience que ce grand chimiste fit à ce sujet en collaboration avec Laplace est demeurée classique ; elle marque le commencement de la physiologie contemporaine, et l'introduction des méthodes de recherche *des sciences positives* dans les sciences biologiques. A la vérité, le problème tel que le posèrent Lavoisier et Laplace n'avait pas la généralité que comporte l'énoncé ci-dessus. Bien qu'il eut nettement embrassé ce problème si complexe dans toute son étendue, et que déjà avec sa précision et son élévation habituelles il eût exprimé cette idée fondamentale qu'à l'activité physiologique sous toutes ses formes correspond une dépense de force (2), Lavoisier n'aborda expérimentalement qu'un côté de la question, celui de l'origine chimique de la chaleur animale.

Après avoir établi, en collaboration avec Laplace, le principe du calorimètre à glace, il détermina d'une part, la quantité de glace fondue par suite du séjour d'un cochon d'Inde dans le calorimètre pendant un temps donné, et, de l'autre, la quantité d'acide carbonnique exhalé dans le même temps par un autre animal de la même espèce. Or, leurs recherches de calorimétrie chimique avaient appris à Lavoisier et à Laplace quelle est la quantité de glace que peut fondre l'unité de poids de carbone en se transformant en acide carbonique. En rapprochant ces trois ordres de résultats, Lavoisier fut conduit à cette conclusion :

1° Un cochon d'Inde brûle en dix heures par la respiration 3^{gr},333 de carbone, dont la chaleur de transformation en acide carbonique est suffisante pour fondre 326^{gr},75 de glace à 0 degré.

2° Un cochon d'Inde cède en dix heures au milieu ambiant une quantité de chaleur susceptible de fondre 341^{gr},08 de glace à 0 degré.

La quantité de chaleur perdue par l'animal en un temps donné est donc très

(1) Voy. p. 4.

(2) « Ce genre d'observation conduit à comparer des emplois de force entre lesquels il semblerait n'exister aucun rapport. On peut connaître, par exemple, à combien de livres en poids répondent les efforts d'un homme qui récite un discours, d'un musicien qui joue d'un instrument. On pourrait même évaluer ce qu'il y a de mécanique dans le travail du philosophe qui réfléchit, de l'homme de lettre qui écrit, du musicien qui compose Ces effets, considérés comme purement moraux, ont quelque chose de physique et de matériel Ce n'est pas sans quelque justesse que la langue française a confondu sous la dénomination commune de travail, les efforts de l'esprit comme ceux du corps, le travail du cabinet et le travail du mercenaire. » (Lavoisier, *Mémoires de l'Académie des sciences* pour 1789.) — On n'entend point par cette citation soulever ici la question de la consommation d'énergie par le fait des opérations psychiques, — cette question viendra mieux dans une autre partie de cet ouvrage, — mais simplement montrer que Lavoisier avait bien compris que la thermogénèse animale n'est que l'un des modes suivant lesquels les organismes dépensent l'énergie chimique de leurs aliments.

peu supérieure à celle que l'acide carbonique éliminé par le poumon pendant le même temps a dû produire au moment de sa formation. Le rapport est de :

$$\frac{326,75}{341,08} = 0,96$$

La compensation se trouvait donc être presque absolue. Ce résultat, nous le voyons clairement aujourd'hui, était en grande partie l'effet du hasard, car tant l'expérience en elle-même que le mode de calcul des résultats, sont passibles de nombreuses objections, dont la plupart, du reste, n'avaient pas échappé à la critique pénétrante de Lavoisier. Ainsi la chaleur perdue par le cochon d'Inde avait été mesurée en plaçant l'animal dans une enceinte à 0°, tandis que la combustion respiratoire avait été observée dans un milieu à 14° ou 15°; de là des causes d'erreurs parmi lesquelles Lavoisier cite surtout le refroidissement des extrémités de l'animal dans l'intérieur de l'appareil, et celui des humeurs excrétées et ramenées naturellement à 0° par le calorimètre. D'autre part, à la suite de nouvelles expériences, Lavoisier avait remarqué que la totalité de l'oxygène disparu pendant la respiration ne se retrouve pas sous la forme d'acide carbonique. Des recherches plus précises lui montrèrent que sur 100 parties d'oxygène absorbé, 81 parties seulement sont expirées par l'animal à l'état d'acide carbonique. Les 19 autres parties ne se retrouvent pas dans les produits gazeux de la respiration. Lavoisier crut pouvoir admettre que cet oxygène formait de l'eau en se combinant avec de l'hydrogène fourni par les matériaux organiques du sang, et que cette combustion développait une certaine quantité de chaleur, dont il n'avait pas pu tenir compte dans ses premières expériences avec Laplace.

Finalement dans son dernier travail fait en collaboration avec Séguin, Lavoisier résume ainsi sa pensée : « En partant des connaissances acquises et en nous réduisant à des idées simples que chacun puisse facilement saisir, nous dirons d'abord que la respiration n'est qu'une combustion lente de carbone et d'hydrogène, qui est semblable en tout à celle qui s'opère dans une lampe ou dans une bougie allumée, et que, sous ce point de vue, les animaux qui respirent sont de véritables corps combustibles, qui brûlent et se consument. » Et plus loin, après avoir fait ressortir avec une netteté admirable le rôle que joue la transpiration dans la régulation de cette production de chaleur, préludant encore par là à l'une des plus importantes théories de la physiologie contemporaine, il termine ainsi : « On voit que la machine animale est principalement gouvernée par trois régulateurs principaux : la respiration qui consomme de l'hydrogène et du carbone et qui fournit du calorique; la transpiration qui augmente ou qui diminue suivant qu'il est nécessaire d'emporter plus ou moins de calorique ; enfin la digestion qui rend au sang ce qu'il perd par la respiration et la transpiration. »

Ainsi l'origine chimique de la chaleur animale est nettement indiquée par Lavoisier; c'est la digestion qui apporte à l'organisme les matériaux dont la destruction doit fournir la chaleur. A la vérité, Lavoisier envisage cette destruction comme identique à une combustion, et il calcule la chaleur produite par cette dernière comme si l'oxygène fourni par la respiration se portait sur du carbone et de l'hydrogène libres. Nous concevons aujourd'hui autrement et plus

complètement la nature de ces réactions de décomposition. D'autre part, nous savons calculer d'une manière plus précise la chaleur qui doit se produire dans ces conflits chimiques. Mais la question fondamentale est restée la même, de telle sorte que l'expérience de Lavoisier, comme on l'a dit justement, est placée au seuil de la physiologie générale.

L'importance capitale du problème soulevé par Lavoisier détermina en 1822 l'Académie des Sciences à proposer cette question des sources de la chaleur animale comme sujet de prix. Deux travaux importants, l'un de Dulong (1), l'autre de Despretz (2), furent présentés.

Dulong et Despretz employèrent à peu près le même appareil expérimental dans leurs recherches. L'animal était enfermé dans une cage en osier très légère, que l'on plaçait elle-même dans une boîte en cuivre mince. Cette boîte formait la chambre intérieure d'un calorimètre à eau qui permettait de déterminer la quantité de chaleur perdue par l'animal pendant l'expérience. La boîte dans laquelle était placé l'animal communiquait avec deux gazomètres à eau. L'un de ces gazomètres était rempli d'air et fournissait à pression constante un courant continu de gaz destiné à entretenir la respiration de l'animal, l'autre était plein d'eau et destiné à recueillir les produits gazeux de l'expiration. L'opération terminée, on jaugeait et on analysait l'air recueilli dans le second gazomètre, et qui était garanti contre l'action dissolvante de l'eau par un flotteur en liège recouvert de taffetas. On évaluait d'autre part la quantité d'oxygène fourni par le premier gazomètre. Enfin l'augmentation de température de la masse d'eau du calorimètre servait à calculer la quantité de chaleur perdue par l'animal. Comme on le voit, Dulong et Despretz avaient eu soin d'éviter une cause d'erreur que leurs prédécesseurs avaient déjà signalée, et qui provenait de ce qu'ils n'avaient pas employé le même animal pour déterminer, d'une part, la quantité de chaleur cédée au calorimètre, de l'autre, la quantité d'acide carbonique et d'eau fournie pendant le même temps par la combustion respiratoire.

Telles étaient les données des expériences. L'interprétation des résultats se faisait en admettant les principes mêmes du problème de la calorification, tel que l'avait posé Lavoisier. Dulong et Despretz supposèrent : 1° que l'oxygène tout entier se combine aux éléments combustibles, carbone et hydrogène du sang, pour former de l'acide carbonique et de l'eau ; 2° que tout l'acide carbonique exhalé est dû à la combustion entretenue par l'oxygène absorbé ; 3° que pour déterminer la proportion d'oxygène employé à faire de l'eau, il suffit de retrancher de la quantité totale d'oxygène absorbé l'oxygène contenu dans l'acide carbonique exhalé par l'animal dans un temps donné ; 4° enfin, pour calculer la chaleur produite par la combustion respiratoire, ils admirent implicitement, avec Lavoisier, que la chaleur dégagée par la combustion de l'hydrogène et du carbone est la même dans le cas où ces corps sont préalablement engagés dans des combinaisons que quand ils sont brûlés à l'état libre. Ajoutons encore que Dulong avait accepté comme base de ses calculs les données fournies par Lavoisier et Laplace sur la combustion du carbone et de l'hydrogène, d'après des expériences qu'on ne saurait plus considérer aujourd'hui comme exactes. Quant

(1) Dulong, *Ann. de chim. et de physique* (3), t. I, p. 440.
(2) Despretz, *Ibid.* (2), t. XXVI, p. 337.

à Despretz, il partait de ses propres déterminations sur la chaleur de combustion du carbone et de l'hydrogène.

Les résultats généraux de ces expériences furent les suivants. Le rapport de la chaleur de formation des éléments gazeux expirés à la chaleur cédée au calorimètre par l'animal a été :

Dans les expériences de Dulong : maximum 0,83 ; minimum 0,68.

Dans celles de Despretz : maximum 0,90 ; minimum 0,74.

Rappelons que Lavoisier avait trouvé dans ses premières expériences 0,96.

Le déficit était donc beaucoup plus fort que dans les expériences de Lavoisier. La chaleur calculée d'après les combustions respiratoires ne couvrait, en effet, en moyenne que les 75-80 centièmes de la chaleur perdue par l'animal dans un même temps.

On peut faire à la méthode de Dulong et Despretz des critiques expérimentales et surtout des objections préjudicielles qui peuvent se résumer sous les chefs suivants, et que nous nous contenterons pour l'instant d'énumérer : 1° la proportion d'acide carbonique déterminée est trop faible à cause de l'emploi d'un gazomètre à eau et de la solubilité notable du gaz carbonique dans ce liquide. 2° L'animal dans le cours de l'expérience subit un refroidissement sensible, comme l'a fait remarquer Dumas (1). D'une manière générale, rien ne prouve que sa température n'a pas varié dans un sens ou dans l'autre dans le cours de l'expérience. 3° Les valeurs admises pour la chaleur de formation de l'eau et de l'acide carbonique sont beaucoup trop faibles, comme le montrent des déterminations ultérieures plus exactes. 4° Nous ne savons pas si un animal qui, pendant une heure par exemple, a absorbé une certaine quantité d'oxygène et éliminé une certaine proportion d'acide carbonique et d'eau se trouve, à la fin de ce laps de temps, dans des conditions identiques à celles du début. 5° Enfin il est inexact d'admettre, comme l'ont fait Lavoisier, Dulong et Despretz, que dans les combustion respiratoires, l'acide carbonique et l'eau se sont formés à partir des éléments carbone et hydrogène, et de calculer leur chaleur de combustion en partant de cette hypothèse.

Un certain nombre de savants ont essayé de soumettre les résultats de Dulong et Despretz à une série de corrections dont la nature ressort suffisamment des critiques que l'on vient d'énumérer. De semblables corrections ont été effectuées par Liebig, Helmholtz, Gavarret, Ludwig, Milne-Edwards, Liebermeister (1). Elles ont, en général, pour effet, comme l'a montré Gavarret, de diminuer l'écart parfois si considérable que l'on note dans les expériences citées entre la chaleur recueillie et la chaleur calculée. Mais les principes même de la méthode n'en restent pas moins justiciables de critiques graves.

Il n'a pas été fait, avec l'instrumentation et les méthodes plus précises que nous possédons aujourd'hui, de nouvelles expériences d'ensemble, analogues à celles de Lavoisier, en vue de démontrer l'origine purement chimique de la chaleur animale. La question plus difficile encore de la transformation en travail

(1) Dumas, *Leçons à l'École de médecine* (inédites), citées par Würtz : *De la production de la chaleur par les êtres organisés.* (Thèse d'agrégation ; Paris, 1847, p. 23.)

(2) Voy. Lambling, *Des origines de la chaleur et de la force chez les êtres vivants.* (Thèse d'agrégation ; Paris, 1886, p. 32.)

mécanique de l'énergie chimique des principes immédiats organiques a été à la vérité l'objet de nombreuses et fructueuses recherches de détail, mais prise dans son ensemble, elle n'a pas reçu de solution expérimentale précise (1). C'est que sans doute la complexité extrême d'une telle recherche nous apparaît aujourd'hui plus nettement. D'ailleurs les progrès de la physique et de la chimie ne nous permettent plus de douter que l'être vivant comme tout autre système de molécules matérielles, ne soit soumis à la loi de la conservation de l'énergie, comme il est soumis à celle de la conservation de la matière. Nous voyons clairement aujourd'hui, au moins dans son principe, sinon dans toutes ses déterminations exactes, une relation parfaite entre la somme des actions chimiques qui se passent dans les organismes vivants, la chaleur engendrée dans ces corps et les travaux divers qu'ils accomplissent, et nous ne doutons point que des méthodes d'observation plus précises ne nous apportent dans un prochain avenir des démonstrations de plus en plus approchées de cette relation.

Mais si à ce point de vue expérimental, la question n'est guère plus avancée que du temps de Lavoisier, par contre la conception générale des phénomènes chimiques de la vie, considérés en tant qu'ils sont la source de toute activité vitale, s'est depuis cette époque singulièrement élargie en même temps qu'elle est devenue plus précise; ce progrès est dû surtout à l'avénement de la thermochimie, qui a pénétré et vivifié la chimie physiologique comme elle a renouvelé la chimie générale. Sans doute tout ce qu'il y a d'inexact et d'incomplet dans le problème des réactions chimiques de la vie tel que l'avait conçu Lavoisier, et que ses successeurs l'avaient accepté, a été comme on l'a dit plus haut, entrevu et signalé en partie à plusieurs reprises dans le cours de ces quarante dernières années. Mais ces observations avaient presque toutes le caractère de simples corrections, et si elles rectifiaient en partie les notions premières posées par Lavoisier, elles ne modifiaient que fort peu la conception générale des phénomènes chimiques de la vie. Or, c'est précisément sur ce point que les travaux de Berthelot ont profondément modifié nos idées.

La conception de Lavoisier et de ses successeurs a justement gardé le nom de *doctrine de la combustion respiratoire*, car elle plaçait dans les phénomènes d'oxydation la source presqu'exclusive, sinon unique, de l'énergie consommée par l'entretien de la vie. Sous l'influence de ces idées, tout le travail de la désassimilation organique fut considéré pendant longtemps, comme identique à une combustion. Aujourd'hui nous savons que cette désagrégation se fait par des voies diverses, et qu'à côté des phénomènes d'oxydation, il se passe dans l'organisme des réactions d'hydratation, de dédoublement, de réduction, etc... Dès 1864, dans un mémoire fondamental, présenté à la Société de biologie, Berthelot appelait l'attention des physiologistes sur ces réactions multiples dont quelques-unes ont, au point de vue des quantités d'énergie mises en jeu, une importance que nos prédécesseurs étaient loin de soupçonner. On montrera dans une autre partie de cet ouvrage combien l'analyse des phénomènes chimiques intra-organiques, en tant qu'ils concourent positivement ou négativement à la production de l'énergie est devenue plus précise et plus pénétrante

(1) Voyez à ce sujet la dernière partie de cet ouvrage.

grâce à ces notions nouvelles, et comment les incessantes acquisitions de la thermochimie nous permettent de calculer *a priori* la quantité de chaleur libérée dans un grand nombre de réactions de la vie. Ne signalons à cet égard que la physiologie de la nutrition générale, qui se trouve déjà, grâce à ces données, comme reconstituée sur des bases nouvelles.

A ce point de vue *analytique*, le progrès est donc considérable. Il n'est pas moins grand en ce qui concerne la claire intelligence du phénomène *considéré dans son ensemble*. Il semble en effet, de prime abord, que la complexité des réactions intra-organiques telles que nous les concevons aujourd'hui, rende impossible toute appréciation de la quantité totale de chaleur (ou d'énergie) produite par un organisme dans des conditions données. Mais la thermochimie nous apprend qu'il suffit pour faire cette appréciation de connaître l'état initial et l'état final des matériaux chimiques sur lesquels ont porté les métamorphoses intra-organiques, la nature et la suite des transformations chimiques subies par ces matériaux pouvant varier à l'infini. C'est là une application du principe si fécond de l'*équivalence calorifique des transformations chimiques* ou *principe de l'état initial et de l'état final*. Ainsi, si reprenant l'expérience de Lavoisier et Laplace, l'on considère un être adulte qui respire et se nourrit sans varier de poids et sans éprouver de modifications appréciables dans son état pendant une période donnée de son existence, la quantité de chaleur (ou en général d'énergie) libérée pendant cette période peut-être calculée en appliquant le théorème suivant posé par Berthelot:

La chaleur développée par un être vivant qui ne reçoit le concours d'aucune énergie étrangère à celle de ses aliments, et qui n'effectue aucun travail extérieur, pendant la durée d'une période à la fin de laquelle l'être se retrouve identique à ce qu'il était au commencement, est égale à la différence entre la chaleur de formation de ses aliments (l'oxygène et l'eau étant compris dans cette dénomination) et celle de ses excrétions (eau et acide carbonique compris.)

Ce n'est pas ici le moment de développer cette question, ni de reproduire les autres théorèmes posés par Berthelot et qui sont à la base de la thermochimie animale. Cette question viendra mieux lorsque nous étudierons avec détails les mutations de matière et l'origine de la chaleur et de l'énergie dans les organismes vivants. Il suffisait de montrer ici combien le problème posé par Lavoisier s'est à la fois étendu et précisé. D'une part, aux phénomènes d'oxydation envisagés par Lavoisier, comme le seul mode de désagrégation des principes immédiats organiques chez les êtres vivants, nous savons aujourd'hui qu'il faut ajouter l'infinie variété des réactions de dédoublement, d'hydratation, de réduction, de fermentation, etc... D'autre part, si nous voyons comme Lavoisier dans l'énergie libérée aux cours de ces réactions chimiques la source des énergies de modes divers (travail mécanique, chaleur, etc...) dépensées par les organismes, cette équivalence nous apparaît plus clairement. Grâce aux progrès de la physique générale, de la thermochimie, nous savons la formuler pour chaque cas, par des théorèmes dont la rigueur ne laisse plus rien à désirer.

§ IV. — LA VIE VÉGÉTALE OPPOSÉE A LA VIE ANIMALE. UNITÉ DE LA VIE DANS LES DEUX RÈGNES.

Il semble ressortir de ce qui précède une opposition très nette entre les plantes vertes et les animaux. Les végétaux à chlorophylle, avons-nous dit, empruntent au monde minéral des composés tels que l'eau, l'acide carbonique, des sels ammoniacaux ; grâce à l'énergie de la radiation solaire, ils séparent, par un puissant travail de réduction, de l'oxygène libre de ces composés, et édifient des corps complexes, graisses, albuminoïdes, etc... Ceux-ci servent à l'alimentation des animaux, qui ingèrent ces composés, en font les principes immédiats constituant leur organisme, puis les détruisent peu à peu par le jeu de leur activité vitale. De l'oxygène est fixé sur ces corps complexes, qui se disloquent progressivement, en même temps que l'énergie accumulée en eux par le travail de la synthèse chlorophyllienne est libérée peu à peu et dépensée par l'animal.

L'opposition entre les deux règnes semble donc complète. Si l'on s'en tient au tableau que l'on vient de rappeler brièvement, le végétal apparaît au point de vue chimique, comme un appareil de réduction et de synthèse; l'animal, au contraire, comme un appareil d'oxydation et de décomposition Au point de vue dynamique, le contraste n'est pas moins frappant. La plante transforme des forces vives (énergie de la radiation solaire) en forces de tension (énergie chimique des produits de la synthèse végétale) ; l'animal, au contraire, transforme des forces de tension en forces vives, et l'on peut finalement résumer cette opposition par la formule saisissante de Tyndall : « Le végétal est produit par l'élévation d'un poids, l'animal par la chute de ce poids. » Ajoutons qu'il n'est point de phénomène plus propre à illustrer cette théorie dualiste de la vie que l'antagonisme harmonique que l'on observe entre les végétaux et les animaux, en ce qui concerne leur action sur le milieu qui les entoure. Un animal enfermé dans un espace clos vicie l'air de ce milieu et finit par succomber. Si l'on introduit dans cet air confiné une plante verte, l'atmosphère reprend au bout de quelque temps sa composition première et redevient apte à entretenir la respiration d'un animal. Claude Bernard voit avec raison dans cette classique expérience de Priestley le germe premier de la théorie dualiste, que Dumas et Boussingault ont développée plus tard avec une si magnifique ampleur dans leur *Essai sur la statique chimique des êtres vivants.*

Cl. Bernard s'est élevé avec une grande vigueur d'arguments contre cette théorie qui résume, à la vérité, les rapports que l'on constate à la surface du globe, entre les animaux et les végétaux, mais qui ne répond, en réalité, qu'à un côté de la physiologie des deux règnes. La théorie dualiste implique, en effet, qu'*au point de vue physiologique* l'animal et le végétal se complètent réciproquement, puisqu'elle enseigne que le végétal *assimile*, en créant par voie de réduction et de synthèse des réserves de principes immédiats, et que l'animal, au contraire, après avoir emprunté ces réserves à la plante, les *désassimile* par voie d'oxydation et de décomposition. Or, l'observation montre que sous l'infinie variété des formes et des fonctions, il n'y a partout qu'une seule

manière de vivre, une seule physiologie. Chez tout être vivant, la vie est complète, c'est-à-dire caractérisée toujours par un double phénomène d'assimilation et de désassimilation, de création et de destruction organiques, double courant en dehors duquel on ne saurait concevoir la vie. Le végétal et l'animal ne possèdent pas chacun une sorte de demi-existence, le premier assimilant les matériaux que le second va détruire. Leur indépendance au point de vue physiologique est complète. Seule l'apparence extérieure des phénomènes peut en imposer ici.

Chez le végétal, en effet, la synthèse créatrice se manifeste avec une activité si remarquable, qu'elle masque à nos yeux le processus inverse de désassimilation. Nous voyons la plante fabriquer des réserves considérables en matières amylacées, albuminoïdes, etc.; mais suivons-la dans son développement ultérieur, et nous la verrons, tout comme l'animal, utiliser ces réserves et les désassimiler pour ses besoins (1). C'est qu'à côté des cellules à chlorophylle qui élaborent à la lumière les matériaux constitutifs des tissus, il y a dans la plante comme un autre être qui, à l'obscurité comme à la lumière, consomme sans cesse ces matériaux. C'est surtout pendant la floraison des plantes et la germination des graines que ces phénomènes de destruction sont sensibles. La betterave, par exemple, au moment du travail de la floraison brûle, en la transformant en eau et en acide carbonique, une partie du sucre qu'elle avait précédemment accumulé dans sa racine, tandis qu'une autre portion est employée à l'édification de la hampe, de la fleur et de la graine. A ce moment, le phénomène de destruction l'emporte sur celui de création organique; la plante diminue de poids et se consume comme un animal. La même perte de poids s'observe pendant la germination de la graine.

Chez l'animal, au contraire, ce sont les phénomènes de destruction, de désassimilation qui, par leur appareil extérieur bruyant, s'imposent tout d'abord à notre attention. Les signes de cette destruction sont si évidents, si éclatants, que c'est surtout par eux que nous sommes habitués à caractériser la vie animale : « Quand le mouvement se produit, qu'un muscle se contracte, quand la volonté et la sensibilité se manifestent, quand la pensée s'exerce, quand la glande sécrète, la substance du muscle, des nerfs, du cerveau, du tissu glandulaire se désorganise, se détruit et se consume. » Les phénomènes d'assimilation, au contraire, ne se révèlent qu'à une observation plus pénétrante. « La synthèse organisatrice reste intérieure, silencieuse, cachée dans son expression phénoménale, rassemblant sans bruit les matériaux qui seront dépensés. Nous ne voyons point directement ces phénomènes d'organisation. Seul l'histologiste, l'embryogéniste, en suivant le développement de l'élément ou de l'être vivant, saisit des changements, des

(1) Il peut arriver, à la vérité, que ces réserves soient consommées par un animal. Mais ces faits sont, comme dit Cl. Bernard, accidentels et contingents dans leur déterminisme. « Ils restent en dehors de la finalité physiologique. La loi de la finalité physiologique est dans chaque être et non en dehors de lui; l'organisme vivant est fait pour lui-même, il a ses lois propres, intrinsèques. Il travaille pour lui et non pour d'autres. Il n'y a rien dans la loi de l'évolution de l'herbe qui implique qu'elle doit être broutée par l'herbivore; rien dans la loi de végétation de la canne qui annonce que son sucre devra sucrer le café de l'homme. » (Bernard, *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux végétaux et aux animaux*, t. I, p. 147, Paris, 1878.)

phases qui lui révèlent ce travail sourd : c'est ici, un dépôt de matière; là, une formation d'enveloppe ou de noyau ; là, une division ou une multiplication, une rénovation (1) ».

Ainsi la vie est complète chez la plante comme chez l'animal, et l'opposition entre les deux règnes, que la théorie dualise contient au point de vue physiologique, ne saurait être soutenue. On en peut dire autant en ce qui concerne le côté plus spécialement chimique des opérations de la vie, et si à ce point de vue il subsiste des différences nombreuses à coup sûr, elles n'ont rien d'essentiel ; elles n'impliquent aucune différence de nature entre la chimie physiologique des deux règnes. Les phénomènes de synthèse ou de réduction ne sont point l'apanage du règne végétal, pas plus que les phénomènes de décomposition ou d'oxydation ne sont la caractéristique exclusive des opérations chimiques du règne animal. On verra dans la suite de cet ouvrage combien nombreux sont les exemples de phénomènes de synthèse ou de réduction accomplis dans les organismes animaux. Pour ne citer ici qu'un fait de ce genre, rappelons que la formation de l'hémoglobine des globules correspond à coup sûr à un phénomène de synthèse d'ordre très élevé. D'une manière générale, les phénomènes d'assimilation s'accompagnent chez l'animal d'opérations chimiques probablement très compliquées. Il ne faudrait pas croire, en effet, que les animaux adaptent purement et simplement, à leur organisme, les principes immédiats qui leur sont offerts par le règne végétal (2). L'observation démontre, en effet, qu'ils transforment profondément ces matériaux par un travail chimique dont on ne soupçonnait pas autrefois l'importance. Ainsi nous démontrerons, dans la suite de cet ouvrage, que les animaux peuvent faire de la graisse aux dépens de leurs aliments amylacés ; une semblable transformation est pour nous un mystère au point de vue chimique, mais elle démontre surabondamment combien peuvent être compliqués les phénomènes de synthèse dont les organismes animaux sont le siège.

D'autre part, les réactions d'oxydation et de décomposition dont la théorie dualiste fait la caractéristique de la vie animale, se retrouvent également dans la plante. Le phénomène de la respiration des végétaux est la preuve directe de ce processus de désassimilation. La plante absorbe de l'oxygène et dégage de l'acide carbonique, c'est-à-dire qu'elle respire et se consume, tout comme l'animal, et l'opposition si nette que l'expérience de Priestley semble établir entre les deux règnes au point de vue des phénomènes respiratoires n'est qu'apparente : elle tient à ce fait que l'on a comparé la respiration des animaux au phénomène chlorophyllien qui est, en réalité, un phénomène d'assimilation et de nutrition. En fait, la plante respire comme l'animal. Comme lui, elle absorbe de l'oxygène et exhale de l'acide carbonique; mais durant le jour, sous l'action de la lumière, les parties vertes sont le siège d'un processus d'assimilation. La granulation verte absorbe l'acide carbonique de l'air, en sépare de l'oxygène qui se dégage, et ce double phénomène couvre et masque le phénomène respiratoire proprement dit. C'est le grand mérite de MM. Garreau, Boussingault et Sachs d'avoir dissocié ces deux phénomènes, et d'avoir nettement distingué les échanges

(1) Cl. Bernard, *loc. cit.*, p. 41.
(2) Voy. Cl. Bernard, *ibid.*, p. 141.

gazeux liés à l'activité chlorophyllienne, de la respiration proprement dite, phénomène qui appartient indistinctement à tous les tissus.

Aucune différence essentielle ne sépare donc la physiologie et la chimie des plantes vertes de celles des animaux : de part et d'autre, même succession des phénomènes d'assimilation et de désassimilation, de synthèse et de décomposition. Il n'en est pas de même en ce qui concerne les rapports des deux règnes avec les milieux qui les entourent, nous voulons dire le mode suivant lequel les végétaux et les animaux empruntent à ce milieu la matière et l'énergie dont ils ont besoin. La plante verte trouve les éléments de ses tissus dans le monde minéral : elle assimile le carbone et l'hydrogène à l'état d'acide carbonique et d'eau, l'azote à l'état de sels ammoniacaux, de nitrates ou même d'azote libre, et, grâce à l'énergie de la radiation solaire, elle édifie les substances organiques complexes, qui vont constituer les principes immédiats de ses tissus en même temps que la source de l'énergie nécessaire à ses manifestations vitales. En d'autres termes, la plante verte est organisée de manière à faire ses emprunts de *matière* au milieu ambiant sous la forme de substances arrivées à un degré de simplification moléculaire très grand. Elle possède d'autre part, dans la granulation chlorophyllienne, une sorte de commutateur d'énergie qui lui permet d'emprunter directement à la radiation solaire l'*énergie* nécessaire à l'entretien de la vie.

L'animal, au contraire, ne reçoit directement du monde minéral que des matériaux d'importance secondaire, et qui ne sont point pour lui une source d'énergie (1). La plante est son intermédiaire nécessaire, et sa dépendance vis-à-vis du règne végétal est des plus étroites. L'animal ne peut assimiler le carbone, l'hydrogène, l'azote, une bonne partie de l'oxygène — pour nous en tenir aux éléments les plus importants — que sous la forme de combinaisons organiques complexes, qu'il trouve dans le règne végétal. A la vérité, il modifie profondément ces matériaux au cours du travail d'assimilation ; il opère sur ceux-ci ou sur des fragments résultant de leur décomposition des synthèses puissantes. Mais l'énergie nécessaire à ce travail est empruntée à d'autres principes immédiats, c'est-à-dire, en dernière analyse, toujours au règne végétal. Il n'y a pas eu, du fait de ces synthèses, apport nouveau, mais seulement, si l'on peut dire ainsi, un autre mode de placement ou de distribution de l'énergie primitivement apportée par les substances organiques végétales. Les opérations synthétiques auxquelles se livre la plante verte, représentent donc seules le mécanisme par lequel de nouvelles quantités d'énergie sont empruntées à un agent extérieur, et introduites sans cesse dans le cycle des opérations de la vie. En cela, elles diffèrent profondément des réactions de synthèse qu'effectue l'animal et qui n'augmentent pas le capital de forces dont dispose ce dernier.

Finalement, si l'on voulait établir une distinction nette entre les végétaux à chlorophylle et les animaux, on ne la trouverait donc ni dans leur physiologie qui est une, ni dans les opérations chimiques générales de la vie, qui ne présentent aucune différence essentielle, mais dans la manière dont ils empruntent au milieu extérieur l'énergie nécessaire à leur existence, les plantes vertes s'alimentant directement à la source représentée par la radiation solaire, les ani-

(1) Voy. chapitre III.

maux au contraire ayant besoin que cette énergie leur soit offerte sous la forme d'énergie chimique accumulée dans des matériaux organiques complexes (1).

Les considérations qui précèdent ne s'appliquent qu'aux plantes vertes et aux animaux (d'un certain degré d'organisation). Passons maintenant aux organismes inférieurs et nous verrons chemin faisant s'atténuer encore les différences que nous venons d'établir.

Ainsi, les végétaux dénués de chlorophylle sont impuissants à vivre uniquement aux dépens des matières minérales qui suffisent à une plante verte. Il faut à ces êtres, au moins dans une certaine mesure, des aliments organiques complexes. Par là, ils se rapprochent des animaux ; ils en diffèrent par ce fait que les matériaux organiques dont ils se contentent sont souvent beaucoup moins complexes, beaucoup moins élevés dans l'échelle des synthèses que les principes immédiats, graisses, albuminoïdes, etc..., qu'exige l'entretien de la vie chez l'animal. Semons par exemple une mucédinée sur une solution de glucose contenant les sels minéraux nécessaires à la vie des moisissures. Au contact de l'air, le végétal se développe, il fabrique de la cellulose, des graisses, des albuminoïdes; il s'étend, il vit, il dépense de l'énergie. En ce qui concerne l'assimilation de l'azote, cette mucédinée s'est donc comportée comme une plante verte. Mais, d'autre part, elle a vécu, comme le ferait un animal aux dépens du sucre, c'est-à-dire d'un aliment édifié par le règne végétal, car, en même temps qu'elle faisait servir une partie de ce glucose à l'édification de ses tissus, elle en a détruit une autre portion. Au contact de l'oxygène atmosphérique, elle l'a transformé en eau et en acide carbonique, c'est-à-dire qu'elle lui a fait descendre l'échelle de destruction de la matière organique, en utilisant pour le développement et le jeu de ses organes l'énergie fournie par cette destruction.

Tous les êtres sans chlorophylle se comportent d'une manière analogue. Ils ne diffèrent les uns des autres que par le degré de complication chimique de l'aliment ou des aliments aux dépens desquels ils peuvent vivre, ou par le mode de destruction plus ou moins profond qu'ils font subir à cet aliment.

Ce dernier point mérite de nous arrêter un instant, car il nous conduit à envisager le mode de nutrition des ferments auxquels leur énorme puissance de décomposition chimique donne des allures si spéciales que l'on est de prime abord tenté de considérer leur développement comme soumis à des lois chimiques particulières. Il n'en est rien cependant. Comparons en effet avec Duclaux (2) à la mucédinée qui nous servait d'exemple tout à l'heure la levure de bière : toutes deux vivent aux dépens du glucose; mais tandis que la première,

(1) On pourrait dire que cette distinction même disparaît si l'on considère que dans la plante coexistent en quelque sorte deux êtres : l'un, qui est représenté par les parties vertes, remplit cette fonction préparatoire et tout à fait spécifique de la création des matériaux organiques de synthèse; l'autre qui constitue véritablement l'organisme, et l'on pourrait ajouter : la *partie animale*, de la plante, utilise ces réserves pour créer des tissus, des organes nouveaux, pour accomplir des travaux, etc. Elle se trouve donc placée, vis-à-vis des organes chlorophylliens dans une dépendance aussi complète et de même nature que celle qui lie l'animal au végétal.

(2) Duclaux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, t. I, p. 145.

végétant au contact de l'air, transforme cet aliment en eau et en acide carbonique, c'est-à-dire le conduit par une combustion complète jusqu'au bas de l'échelle des destructions, la seconde (qui ne reçoit que peu ou point d'oxygène le dédouble seulement en acide carbonique et en alcool. Sous l'action de la levure, le glucose a donc subi également une sorte de combustion, puisqu'une partie de son carbone s'est détachée de la molécule à l'état d'acide carbonique, mais l'oxygène nécessaire à cette combustion a été emprunté au sucre lui-même et non pas à l'air. La combustion, au lieu d'être externe, est interne, ce qui la rend moins complète, conséquemment moins fructueuse. *Le rendement en énergie est beaucoup moins considérable.* Il résulte de là que, pour l'entretien d'un même poids de cellules vivantes, la levure fait disparaître un poids de glucose beaucoup plus fort que celui qui, dans les mêmes conditions, suffit à une mucédinée. Dans le développement de cette dernière, on constate entre le poids de plante récolté et le poids de sucre consommé un certain rapport voisin de celui que nous sommes habitués à observer dans la nutrition des animaux (1). Au contraire, il y a une disproportion si considérable entre le poids de levure produite et le poids de sucre transformé en alcool que, pendant longtemps, le développement de la levure a passé inaperçu, ou bien a été considéré comme un facteur tout à fait accessoire dans le phénomène de la fermentation alcoolique. Or, cette disproportion entre la cause et l'effet est précisément, comme l'a montré Pasteur, la caractéristique essentielle des êtres que nous appelons *ferments*. Elle tient, on le voit, à cette particularité que le ferment ne fait descendre à l'aliment auquel il s'adresse qu'un petit nombre de degrés de l'échelle de destruction de la matière, et qu'il compense la médiocrité du rendement de cette opération par la masse considérable d'aliment transformé. Mais, dans ce mécanisme, on ne saisit rien de spécifique, rien qui établisse une différence de nature entre la physiologie de ces êtres et celle d'autres organismes sans chlorophylle.

Il ressort de ce qui précède que les réactions de désassimilation par lesquelles est fournie aux êtres vivants l'énergie dont ils ont besoin embrassent une étendue très variable de la série des décompositions. On saisit dans la destruction des édifices moléculaires si élevés et si complexes qui sont le résultat du travail chlorophyllien, comme une succession d'étapes qui correspondent à l'activité vitale de diverses catégories d'organismes, les produits de désassimilation des uns servant d'aliments aux autres. Ainsi, la levure de bière vit aux dépens du glucose qu'elle dédouble en alcool et en acide carbonique, et ce travail de décomposition est continué par le *micoderma aceti* qui transforme l'alcool en acide acétique, et ainsi de suite. Nous aurons l'occasion de citer plus loin d'autres exemples du même genre.

Les matieres organiques complexes, créées de toutes pièces par le végétal, vont donc en se défaisant peu à peu, abandonnant à chaque simplification moléculaire qu'elles subissent une partie de l'énergie qu'elles avaient reçue primitivement, jusqu'au moment où le carbone et l'hydrogène étant revenus à l'état

(1) Voy. dans l'*Encyclopédie chimique :* Duclaux, *Chimie biologique*, p. 18.

d'acide carbonique et d'eau, l'azote à l'état d'ammoniaque (1), tous les éléments qui composent la matière organique ont repris la forme minérale sous laquelle la plante les avait assimilés.

Le cycle des opérations de la vie semble donc se refermer ici. Pourtant des recherches récentes ont montré que même ces produits ultimes de la désassimilation des êtres vivants peuvent encore alimenter l'activité de certains organismes. On sait que la plante peut assimiler l'azote sous la forme d'ammoniaque, mais qu'en fait ce composé est le plus souvent transformé dans le sol en acide nitrique avant son absorption par les végétaux. Cette action nitrifiante de la terre, découverte par Schlœsing et Müntz, a été attribuée par eux à un micro-organisme spécial que Winogradsky (2) est parvenu récemment à isoler. Dans un travail du plus haut intérêt, ce savant a démontré que ce ferment exerce son pouvoir nitrifiant et se développe activement dans un liquide *complètement exempt de matières organiques* et ne renfermant que du carbonate de magnésie ou de chaux, du sulfate d'ammoniaque et du phosphate de potasse. Voilà donc un organisme exempt de chlorophylle qui opère la synthèse des principes immédiats constituant son protoplasma, albuminoïdes, hydrates de carbone, etc., d'une part *à l'abri de la lumière*, et d'autre part aux dépens de *substances purement minérales* identiques à celles qui servent de point de départ à la synthèse chlorophyllienne. Assurément cette faculté présentée par un être incolore d'assimiler le carbone des carbonates et de faire une *synthèse complète* de la matière organique est un fait bien inattendu et du plus haut intérêt. Pourtant ce phénomène nous place-t-il en présence d'une biologie nouvelle (3) et est-il en contradiction absolue avec les données que l'on vient de résumer relativement à la nutrition des êtres sans chlorophylle? Y a-t-il à ce point de vue entre la *nitro-monade* de Winogradsky et une mucédinée vivant aux dépens du glucose et de substances purement minérales une différence essentielle. Ne peut-on pas dire plus justement que les êtres tels que ces organismes nitrifiants terminent en quelque sorte la série que nous venons d'étudier et que le phénomène qu'ils présentent est un phénomène limite?

Résumons en effet les faits auxquels nous sommes arrivés : Tout au sommet de l'échelle animale, nous trouvons des êtres qui ne peuvent vivre et opérer leur travail de création organique qu'aux dépens d'aliments très complexes, albuminoïdes, graisses, etc... Au-dessous de ces organismes, viennent ceux des êtres sans chlorophylle chez lesquels des substances moins complexes suffisent à l'entretien de la vie, en même temps que les synthèses effectuées par ces organismes apparaissent toujours plus puissantes et plus près d'être complètes. Ainsi, la levure assimile l'azote sous la forme très simple d'acide nitrique et d'ammoniaque, et le carbone à l'état de combinaison relativement peu avancée où il se trouve dans le glucose; enfin, une simple transformation du glucose en alcool et acide carbonique lui fournit l'énergie nécessaire à la synthèse des principes immédiats de son protoplasma, c'est-à-dire l'énergie nécessaire pour

(1) Et parfois d'azote libre, comme on le verra plus loin.

(2) S. Winogradsky, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1890, t. IV, p. 213, 257 et 760.

(3) Voy. L. Olivier, *La synthèse de la matière organique sans chlorophylle ni lumière.* (*Revue générale des sciences pures et appliquées*, 1890, t. I, p. 299.)

reporter des matériaux alimentaires déjà très simplifiés jusqu'au sommet de l'échelle des synthèses. Et voilà enfin un organisme, qui assimile le carbone à l'état d'acide carbonique, l'azote à l'état d'azote nitrique ou ammoniacal, et qui, utilisant uniquement l'énergie fournie par la nitrification de l'ammoniaque, opère à l'aide de matériaux tombés cette fois presque tout au bas de l'échelle des destructions une synthèse totale de ses principes immédiats organiques (1). Les phénomènes de synthèse sont arrivés ici par une transition insensible à leur maximum de puissance. Ajoutons qu'on ne saurait voir quelque chose de spécifique dans ce fait que l'énergie est ici fournie par la transformation d'une substance minérale et non par celle d'une substance organique comme le glucose. Nous savons bien que la science moderne a effacé la limite que l'on avait tracée autrefois entre la chimie minérale et la chimie organique (2).

Les observations qui précèdent montrent combien une opposition tranchée entre les deux règnes, telle qu'elle est contenue dans la théorie dualiste de la vie, est peu soutenable au point de vue physiologique. La seule position que l'on pourrait conserver encore consisterait à ranger les êtres vivants d'après l'existence ou l'absence de la chlorophylle, les êtres à chlorophylle étant caractérisés par ce fait qu'ils sont les seuls qui puissent utiliser *directement* à leur profit les radiations solaires. Mais on voit immédiatement que cette distinction ne correspond que très incomplètement à l'ancienne classification des organismes en végétaux et en animaux, puisqu'elle rejette tous les végétaux sans chlorophylle du côté des animaux.

La difficulté augmente si l'on veut tenir compte de ce fait qu'il existe, d'autre part, des animaux à chlorophylle (3). Un grand nombre d'infusoires, des rhizopodes, des turbellariées, etc..., renferment des granulations chlorophylliennes. Les planaires vertes, observées par Geddes, recherchent la lumière, exhalent de l'oxygène (4) sous l'influence des rayons solaires et meurent assez rapidement à

(1) Il est possible que les organismes décrits par Winogradsky sous le nom de *sulfo-bactéries* et de *ferro-bactéries*, et qui oxydent le soufre et les sels ferreux, appartiennent au même type physiologique que ces ferments nitrifiants. (S. Winogradsky, *Botan. Zeitung*, 1887, n° 31, et *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, t. I, p. 548. — *Botan. Zeitung*, t. XLVII, p. 261.)

(2) Le grand intérêt que présente, au point de vue général, la découverte de Winogradsky, réside dans ce fait d'un être à protoplasma incolore, pouvant vivre, sans tirer directement ou indirectement aucun secours du monde des plantes vertes. On admettait en effet que les êtres sans chlorophylle ne peuvent exister qu'en utilisant l'énergie fournie par des substances organiques qui toujours résultent, directement ou indirectement, du travail chlorophyllien, ou, ce qui revient au même, que les végétaux à chlorophylle sont seuls capables de pourvoir les autres êtres vivants de carbone combiné. « Si la radiation solaire cessait, dit Boussingault, non seulement les plantes à chlorophylle, mais encore les plantes qui en sont dépourvues, disparaîtraient à la surface du globe. » La totalité des animaux périraient également à la suite des végétaux ; la nitromonade de Winogradsky pourrait au contraire subsister en l'absence de toute plante verte, puisqu'elle vit en se nourrissant de l'acide carbonique des carbonates, et des sels ammonicaux contenus dans l'eau de pluie et résultant de combinaisons azotées effectuées sous l'action de l'électricité atmosphérique. On pourrait donc concevoir de tels êtres comme vivant d'une manière tout à fait indépendante des plantes à chlorophylle.

(3) Cl. Bernard, *loc. cit.*, p. 210.

(4) Geddes a pu analyser les gaz exhalés qui contenaient plus de 45 p. 100 d'oxygène. (*Comptes rendus*, 1878, t. LXXXVII, p. 1905.)

l'obscurité. A la vérité, il a été démontré depuis que ces granulations vertes appartiennent à des algues monocellulaires qui ont élu domicile dans le corps de ces animaux et qui vivent avec ces derniers en état de *mutualisme* ou de *symbiose* (1). Geza Entz prétend en effet que les infusoires à chlorophylle qu'il a observés ne reçoivent aucune nourriture solide de l'extérieur et qu'ils vivent aux dépens des produits de synthèse qu'élaborent ces corpuscules verts, à l'aide de l'énergie lumineuse, et en partant de l'acide carbonique et des autres matériaux de désassimilation fournis par l'hôte (2). Mais Bunge (3) fait remarquer ici très justement que les granulations chlorophylliennes chez les plantes vertes ne sont peut-être, elles aussi, que des êtres symbiotiques. D'autre part, Engelmann (4) a observé certaines espèces d'infusoires qui contiennent de la chlorophylle à l'état diffus et non pas en granulations, et il a pu démontrer par un procédé spécial très élégant qu'au soleil, les cellules ainsi imprégnées de chlorophylle sont le siège d'une production d'oxygène.

La présence de la chlorophylle n'est donc pas un fait restreint aux végétaux supérieurs.

Concluons que la chimie physiologique des deux grandes classes d'êtres est une; seules, des nécessités de travail et d'exposition justifient la séparation de la chimie animale d'avec celle des végétaux.

(1) La symbiose est une association dans laquelle « deux êtres spécifiquement distincts confondent leur corps en un organisme mixte, et harmonisent leurs fonctions pour le plus grand bien de la communauté » (Vuillemin). La découverte de ces faits de mutualisme — qui se distingue donc nettement du parasitisme ordinaire — constitue l'une des plus remarquables acquisitions que la biologie générale ait faites dans ces dernières années. Voici, pour le lecteur curieux d'approfondir cette question, quelques indications bibliographiques que nous empruntons à l'excellent ouvrage de Bunge (*Lehrbuch der physiol. Chem.*, Leipzig, 1889, p. 43). L'expression de symbiose est due à de Bary (*Die Erscheinung der Symbiose*, Vortrag, Strasbourg, 1879). Un exposé complet de la question a été donné par O. Hertwig, *Die Symbiose oder das Genossenschaftsleben im Thierreich*, Vortrag, Iena, 1883. — Voyez en outre : P. Vuillemin, *Les Mycorhizes et les théories nouvelles de la vie complexe en biologie.* (*Revue générale des sciences pures et appliquées*, 1890, t. I, p. 326.)

(2) Geza Entz, *Biolog. Centralblatt*, 1882, t. I, p. 646. — K. Brandt, *ibid.*, p. 524.

(3) Bunge, *loc. cit.*, p. 43.

(4) Th.-W. Engelmann. *Pflüger's Arch.*, 1883, t. XXXII, p. 80.

CHAPITRE II.

LA CIRCULATION DES ÉLÉMENTS A TRAVERS LES ORGANISMES.

GÉNÉRALITÉS.

On a essayé de donner dans le précédent chapitre une idée générale des mutations de matières dont les organismes sont le siège, mais dans ce premier exposé, on s'est préoccupé d'indiquer la direction générale et l'enchaînement des phénomènes chimiques de la vie, plutôt que la nature des différents éléments qui entrent en jeu dans cette succession de métamorphoses et dont on n'a fait qu'énumérer jusqu'à présent les plus importants. C'est l'ensemble de ces éléments qu'il convient de passer en revue maintenant.

Il est clair que l'existence des êtres vivants est tout d'abord étroitement subordonnée à la présence en quantité suffisante de tous ces éléments. Il faut en outre que ces corps soient offerts aux organismes sous une forme et dans un état de combinaison qui rendent possible leur assimilation, ou d'une manière plus générale leur entrée dans le cycle des opérations chimiques de la vie. D'autre part, les organismes ont besoin d'être protégés contre l'action nocive de certaines substances incompatibles avec la vie.

Hoppe-Seyler fait remarquer très justement que si la proportion de baryum répandue à la surface du globe dépassait de beaucoup celle que peut saturer l'acide sulfurique disponible, si l'acide arsénieux existait autour de nous en très grande abondance, le fer au contraire en quantité très minime, il en résulterait que l'existence des êtres vivants supérieurs, tels que nous les connaissons, se trouverait gravement compromise. En d'autres termes, on saisit entre la constitution chimique et même les phénomènes géologiques actuels du globe d'une part, le maintien et la propagation de la vie d'autre part, de certaines relations de dépendance qui seront exposées dans le présent chapitre.

Parmi les corps simples actuellement bien connus, un petit nombre seulement, une quinzaine environ, entrent dans la constitution des êtres vivants, mais il n'est pas très facile d'en dresser une liste bien arrêtée. Il ne s'agit pas, en effet,

d'énumérer simplement tous les corps dont l'analyse a révélé la présence dans les organismes, mais bien de déterminer ceux qui sont nécessaires à une évolution normale des êtres vivants. Or, l'analyse est ici un moyen d'investigation insuffisant. Les organismes possèdent à la vérité la propriété de s'adapter aux milieux de composition variable dans lesquels ils sont placés, et d'extraire de ces milieux, dans des proportions convenables, les matériaux dont ils ont besoin. Ainsi une plante aquatique, végétant dans une eau relativement riche en soude et pauvre en potasse, n'en fixera pas moins une quantité beaucoup plus grande de celle-ci que de celle-là. Mais ce pouvoir de sélection ne va pas jusqu'à l'élimination ou mieux l'exclusion totale des substances non alimentaires que le milieu peut contenir. Une plante poussant sur un sol riche en cuivre peut absorber de petites quantités de ce métal, bien que le cuivre ne soit pas nécessaire à son entretien. Elle peut de même dans un terrain riche en chaux, fixer des quantités de cette base de beaucoup supérieures à celles qui suffisent en réalité au développement et à l'entretien de ses tissus. On en peut dire autant, quoiqu'à un moindre degré, des animaux. L'analyse chimique, c'est-à-dire la simple observation, ne peut donner ici que ce premier résultat, de mettre en saillie les éléments prépondérants, ceux qui, comme le carbone, l'hydrogène, l'azote, l'oxygène, le soufre, le phosphore, entrent dans la constitution des principes immédiats organiques communs à tous les êtres vivants. Mais il n'est possible de déterminer avec précision *tous* les matériaux alimentaires à la fois nécessaires et suffisants, et le degré d'utilité de chacun que par des essais méthodiques de culture ou de nutrition des diverses espèces, combinés de manière à faire apparaître *successivement* le rôle et l'importance de chaque élément.

Les principes d'une semblable étude ont été longuement exposés dans une autre partie de l'*Encyclopédie* (1), à propos de la nutrition des microorganismes. C'est que les infiniment petits se prêtent admirablement par toutes leurs conditions d'existence à l'étude précise du problème que l'on vient de poser. C'est du jour où Pasteur eut montré que la levure de bière peut être cultivée sur des milieux artificiels, de composition exactement connue, que les principes fondamentaux des essais de nutrition purent être posés dans toute leur rigueur. Le modèle d'une telle étude est cette belle série d'expériences de Raulin sur la nutrition de l'*aspergillus niger*, travail toujours cité et auquel il faut revenir chaque fois qu'il s'agit du problème général de la nutrition. Il est à peine besoin de dire que le procédé par lequel Raulin détermina avec une précision si remarquable la nature et le coefficient d'importance de tous les éléments nécessaires à la vie de l'aspergillus, ne peut être appliqué à l'étude d'êtres plus compliqués qu'avec des modifications multiples, mais ce procédé n'en reste pas moins comme un schéma de l'ensemble des conditions qu'il faut s'efforcer de réaliser.

Un tel travail n'a été entrepris jusqu'à présent que pour un très petit nombre d'organismes inférieurs. La liste que nous donnons ci-après des éléments nécessaires à la constitution des êtres vivants n'est donc, au moins en ce qui concerne les derniers termes de cette liste, que le résultat approché d'une série d'observations et d'inductions, et non le fruit d'une expérimentation rigoureuse. Il suffit,

(1) Duclaux, *Chimie biologique*, p. 199.

pour se convaincre de toute la complication du problème, de se reporter au travail de Raulin et à l'exposé critique qu'en a fait Duclaux (1). En ce qui concerne le sujet du présent chapitre, l'un et l'autre abondent en indications intéressantes.

N'en retenons ici qu'une seule, celle qui est relative à l'influence si curieuse exercée par le zinc sur l'aspergillus. Raulin a montré que la suppression de ce métal dans le liquide nutritif fait tomber la récolte de plante de 25 grammes à 2gr,5, et que la quantité de zinc qui produit cet abaissement considérable n'est que de 32 milligrammes. Cette faible quantité de métal suffit donc à produire une plus-value de 22gr,5 dans la récolte, c'est-à-dire d'un poids de plante 700 fois supérieur au sien. Dans quelques expériences, ce chiffre a même pu s'élever jusqu'à 953. Nous voyons donc la prospérité de la récolte, ou d'une manière plus générale le maintien et la propagation de la vie, dépendre, dans une assez large mesure, de l'existence de certains éléments en quantités extrêmement petites. En l'absence de ces matériaux, l'être vivant est languissant, malgré l'abondance avec laquelle les autres aliments peuvent lui être offerts. N'y a-t-il pas lieu de se demander si chez les êtres supérieurs l'entretien de la vie n'est pas lié aussi à la présence d'aliments du même ordre que le zinc pour l'aspergillus, et lorsque nous trouvons d'une manière constante dans des organismes des traces de fluor par exemple, sommes-nous en droit de considérer ce métalloïde comme un élément étranger à la nutrition de ces êtres et simplement entraîné dans ces organismes par les matériaux alimentaires? Il se peut qu'il soit au contraire indispensable à la vie. L'expérimentation seule permettrait de trancher de semblables questions. Mais combien sont compliquées pour les êtres supérieurs les conditions techniques d'une pareille recherche! On en donnera une idée dans un prochain chapitre, à propos de l'alimentation minérale des vertébrés supérieurs.

Sous les réserves qui viennent d'être faites, on peut ramener aux suivants les éléments qui participent aux phénomènes de la vie : *carbone, hydrogène, oxygène, azote, soufre, phosphore, chlore, brome, iode, fluor, silicium, potassium, sodium, calcium, magnésium, fer, manganèse, zinc, cuivre.*

Étudions successivement le cycle rotatif de chacun de ces éléments.

CARBONE.

Le carbone ne pénètre dans le cycle des réactions chimiques de la vie que sous la forme d'acide carbonique. Si l'on veut faire abstraction pour l'instant des microorganismes si curieux, décrits par Winogradsky, et dont il a été question dans le précédent chapitre, on peut restreindre encore cette proposition, et dire que c'est seulement à l'état d'acide carbonique libre que le carbone est accessible aux êtres vivants, et que le seul mécanisme par lequel s'opère la pénétration de cet élément est le travail chlorophyllien des plantes vertes. Ces dernières, on l'a vu, absorbent l'acide carbonique de l'air et le font servir à la construction des

(1) Duclaux, *Chimie biologique*, p. 201.

principes immédiats organiques qu'elles élaborent et par l'intermédiaire desquels le carbone passe dans l'oganisme des animaux et des végétaux sans chlorophylle.

C'est également sous la forme d'acide carbonique que cet élément fait retour au monde minéral. C'est à cet état d'abord que la respiration des animaux et des plantes le rend incessamment au milieu ambiant. D'autre part, le carbone quitte encore l'organisme des animaux, engagé dans des combinaisons telles que l'urée et l'acide urique qui se décomposent très rapidement avec mise en liberté d'acide carbonique. Enfin les matières organiques complexes que la mort des animaux et des végétaux répand à la surface du sol, graisses, sucres, matières albuminoïdes, subissent sous l'action incessante des microbes de la terre, de l'oxygène de l'air, de la lumière (Duclaux), un lent travail de décomposition par lequel tout leur carbone est finalement ramené à l'état d'acide carbonique (1). Tel est en résumé le cycle rotatif de cet élément.

Il résulte de ce qui précède que tout le carbone qui existe sur notre planète n'est accessible aux êtres vivants qu'autant qu'il se présente sous la forme d'acide carbonique libre ou qu'il est susceptible de passer à cet état. Cela posé, voyons quelles sont les réserves de carbone assimilable dont disposent les organismes.

Le carbone s'offre à nous dans le monde minéral sous trois états :

1° Le carbone libre, enfoui dans le sein de la terre ;

2° L'acide carbonique libre ;

3° L'acide carbonique combiné aux bases.

1° *Carbone.* — Des masses considérables de carbone sont enfouies dans les profondeurs de la terre : ce sont ces dépôts si puissants de charbon ou de

(1) Cette rétrogradation des matières organiques que reçoit incessamment le sol est un des problèmes de chimie biologique les plus complexes, et qui intéresse à la fois la biologie générale, la physiologie des microbes et l'agronomie. C'est ici qu'apparaît toute l'importance du rôle que jouent les microbes dans l'économie de la nature Intermédiaires nécessaires de la circulation de la matière, ce sont eux qui font rentrer dans le monde minéral les matériaux complexes que la mort des organismes répand sans cesse sur le sol en quantités si considérables. Par là ils protègent, comme l'a dit si heureusement Duclaux, les vivants contre les morts. D'autre part, ils complètent le travail de simplification commencé par les êtres supérieurs : ils s'emparent de leurs excreta, dédoublant par exemple l'urée en acide carbonique et en ammoniaque, c'est-à-dire achevant de restituer au monde minéral tous les matériaux incomplètement décomposés. — Ajoutons que dans la formation synthétique des substances organiques, le rôle des microbes semble être non moins considérable (voy. p. 43). On ne peut que signaler ici l'importance de ces questions, pour l'étude desquelles nous renvoyons le lecteur à une autre partie de l'*Encyclopédie chimique* (Duclaux, *Chimie biologique*) On trouvera là une étude complète de la destruction des matières albuminoïdes (p. 639 et suivantes, et p. 806), des matières hydrocarbonées (p. 555, 571, 577, etc ; p. 663 et 813) et des graisses (p. 613). Pour ce qui concerne les travaux plus récents, on pourra se reporter à : Duclaux, *Revue critique sur les microbes du sol* (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. I, p. 246). — *Sur la migration des matières grasses* (*Ibid.*, p. 347). — Notons seulement ici que l'action des microbes, si puissante dans la rétrogradation des albuminoïdes et des hydrocarbonés, n'intervient que secondairement dans la décomposition des graisses. Celles-ci subissent d'abord, sous l'action de l'oxygène atmosphérique, une saponification, puis une oxydation qui, lentes à l'obscurité, rapides au contraire à la lumière, aboutissent à la production de composés solubles. A ce moment, le corps gras a perdu son caractère de substance rebelle à l'action des microbes, et sous l'influence de ces derniers, il achève rapidement de descendre l'échelle des destructions de la matière organique (Duclaux).

lignite dont une faible partie seulement est en exploitation (1). Ce carbone qui a autrefois participé aux phénomènes de la vie en pénétrant à l'état d'acide carbonique dans les végétaux de la période houillère, redevient peu à peu accessible aux êtres vivants au fur et à mesure de son extraction et de son utilisation. Si l'on admet que la consommation annuelle de charbon est de 470 millions de tonnes (2), on peut calculer (3) que la quantité de carbone restitué à l'atmosphère s'élève à environ 360.000 millions de kilogrammes. Cette quantité peut paraître considérable, mais il est facile de se rendre compte que cet apport ne peut exercer que des modifications insensibles sur la composition de l'atmosphère.

2° *Acide carbonique combiné.* — Des masses très considérables de carbone existent dans notre planète à l'état de carbonate de magnésie et surtout de carbonate de chaux, qui constituent dans l'écorce terrestre des couches extrêmement puissantes. Si l'on considère d'autre part qu'un kilogramme de spath calcaire renferme 440 grammes d'acide carbonique ou 120 grammes de carbone, on est conduit à admettre que ces dépôts représentent sans aucun doute la réserve de carbone de beaucoup la plus abondante. On admet en général que ces dépôts de carbonates se sont faits, au moins en partie, dans des organismes vivants ou par leur intermédiaire. A une époque tres reculée, le carbone de ces dépôts a donc pris part aux phénomènes de la vie, mais sous sa forme actuelle, il semble être à peu près entièrement soustrait à l'activité des êtres vivants. On dira plus loin quels sont les phénomènes d'ordre divers, géologiques ou vitaux qui tendent à augmenter ou à diminuer cette portion de carbone ainsi immobilisée.

3° *Acide carbonique libre.* — L'acide carbonique existe en faible proportion dans l'atmosphère, en plus forte proportion dans les eaux à l'état de dissolution simple ou de combinaison avec les carbonates neutres.

Les analyses de Thénard, Th. de Saussure, Boussingault, Pettenkofer, Reiset, Müntz et Aubin et d'un grand nombre d'autres observateurs, ont établi que la proportion d'acide carbonique contenu dans l'atmosphère ne varie qu'entre des limites très étroites. Elle est en moyenne d'après Reiset, de 2,942 pour 10.000 en volume, avec des variations extrêmes de 3 pour 100.000 (4). En partant du chiffre un peu plus fort donné par Th. de Saussure (4 vol. de CO^2 pour 10.000 d'air), et en admettant que la richesse en acide carbonique est la même dans les diverses couches atmosphériques, Hoppe-Seyler (5) évalue à 17.200 kilogrammes la quantité absolue de carbone contenue dans la colonne d'air qui repose sur un hectare de terre. Avec 3 volumes d'acide carbonique pour 10.000 d'air, ce chiffre serait abaissé à 12.900 kilogrammes. On peut admettre, d'autre part, avec Liebig (6), qu'un hectare de terre en pleine végétation

(1) Une minime partie du carbone est immobilisée sous la forme de graphite ou de diamant dont l'origine nous est inconnue.

(2) *Statistique de l'industrie minérale*, publiée par le Ministère des travaux publics, Paris, 1890.

(3) Avec 78 p. 100 de carbone.

(4) Voyez : *Encyclopédie chimique*, t. II, 1re section, p. 95.

(5) Hoppe-Seyler, *Physiologische Chemie*, Berlin, 1877, p. 35.

(6) Liebig, *Chimie appliquée à la physiologie végétale et à l'agriculture*, trad. par Ch. Gerhard, Paris, 1844, p. 16.

produit annuellement une quantité de matière organique contenant environ 2.000 kilogrammes de carbone. Si enfin on suppose, comme le fait Hoppe-Seyler, que la vingtième partie seulement de la terre est couverte d'une végétation vigoureuse et comparable à celle dont l'évaluation servait de point de départ à Liebig, on arrive à cette conclusion que tout le carbone de l'atmosphère serait consommé au bout de 129 ans environ. Ce calcul démontre qu'évidemment il existe des sources d'acide carbonique qui renouvellent incessamment la provision de carbone atmosphérique que les plantes tendent à épuiser.

Ce renouvellement se fait d'abord par les phénomènes de respiration et de désassimilation des plantes et des animaux, par la décomposition lente des résidus organiques, phénomènes dont il a été question plus haut, et par lesquels le carbone, arrivé au terme du cycle vital qu'il parcourt, est sans cesse restitué à l'atmosphère sous la forme d'acide carbonique, directement assimilable par les plantes. Il se produit en outre des échanges constants d'acide carbonique entre l'air et les eaux, et principalement les eaux de la mer. Celles-ci, grâce aux réserves d'acide carbonique qu'elles contiennent à l'état de bicarbonate de chaux, jouent le rôle d'un régulateur puissant. Lorsqu'en effet la proportion d'acide carbonique dans l'air tend à diminuer, le bicarbonate de chaux se dissocie en acide carbonique qui se dégage et en carbonate de chaux. Quand, au contraire, la proportion d'acide carbonique tend à augmenter dans l'air, de manière que sa force élastique surpasse la tension de dissociation du bicarbonate, l'eau dissout cet acide carbonique qui, réagissant sur le carbonate neutre de chaux déposé au fond des eaux, reproduit une nouvelle quantité de bicarbonate. La réserve d'acide carbonique ainsi disponible dans la mer pour les échanges avec l'air est, d'après Schlœsing (1), dix fois plus grande que la quantité totale d'acide carbonique contenue dans l'atmosphère.

Cette circulation active d'acide carbonique entre les êtres vivants d'une part, l'air et les eaux d'autre part, constitue le mécanisme compensateur qui maintient, en ce qui concerne ce gaz, la constance de composition de l'air, telle que la démontrent nos analyses. Cet équilibre ne saurait évidemment être troublé par des causes telles que la combustion de la houille incessamment extraite des profondeurs de la terre. Il est facile de s'assurer par le calcul que la quantité d'acide carbonique ainsi produite, si considérable qu'elle paraisse de prime-abord, ne peut pas modifier d'une manière sensible la composition de l'air même au bout de plusieurs siècles.

Mais on peut se demander si des causes d'ordre géologique, infiniment plus puissantes, ne porteraient pas atteinte, à la longue, à cet état de choses. La question peut se poser, car les dosages d'acide carbonique dans l'air ont été faits jusqu'à présent à des intervalles de temps trop courts — les premières analyses remontent à peine à un siècle — pour qu'on puisse affirmer l'absence de toute variation. Si l'on essaie de mettre en balance les causes générales de nature géologique qui peuvent modifier à la longue la proportion d'acide carbonique contenu dans l'air, on est porté à conclure plutôt dans le sens d'une lente diminution. S'il est vrai, en effet, que la terre s'est trouvée à un moment

(1) Schlœsing, *Comptes rendus*, 14 juin 1880.

donné à l'état de fusion ignée, il découle directement de ce fait que tout l'acide carbonique des gisements actuels de carbonates devait exister à l'état de liberté dans l'atmosphère, car la proportion de silice contenue dans l'écorce terrestre, semble, autant qu'on en peut juger, avoir été largement suffisante pour maintenir décomposés tous les carbonates terreux. Aujourd'hui nous constatons que le phénomène inverse s'est opéré peu à peu, et qu'une masse énorme d'acide carbonique évidemment soustraite à l'atmosphère se trouve fixée dans la croûte terrestre, à l'état de combinaison avec les bases. Des quantités considérables d'acide carbonique ont encore été enlevées à l'atmosphère et immobilisées dans le sein de la terre à l'état de carbone, par les végétaux de la période houillère. Un ensemble de causes ont donc concouru à abaisser progressivement la richesse en acide carbonique de l'atmosphère depuis les premiers âges de la terre jusqu'à nos jours. Ces mêmes causes persistent-elles et sont-elles sans compensation? Telle est la question qu'il faut se poser.

En ce qui concerne d'abord les phénomènes analogues à ceux de la formation houillère, leur importance actuelle paraît minime. Si la précipitation de substances végétales carbonisées au fond des mers se produit dans une certaine mesure à l'embouchure des fleuves, on peut admettre qu'elle est compensée par l'extraction et l'utilisation de la houille. Une cause infiniment plus active est ce grand procès de la désagrégation des silicates sous l'action de l'eau, phénomène dont la géologie constate chaque jour l'extrême puissance, et qui sans doute s'accomplissait autrefois dans des proportions bien plus considérables. Les combinaisons que, dans les roches, l'acide silicique forme avec l'alumine, l'oxyde ferroso-ferrique, la chaux, la magnésie, la potasse et la soude (feldspaths, augite, hornblende, etc...) et qui représentent dans l'écorce terrestre des masses si considérables, sont incessamment décomposées par l'activité sourde mais ininterrompue de l'eau chargée d'acide carbonique (1). Tandis que l'acide silicique est partiellement mis en liberté, ou reste combiné à l'alumine (formation des argiles) et aux autres bases encore disponibles, l'acide carbonique se fixe d'une part sur la magnésie et la chaux qui le font passer à l'état insoluble, et d'autre part sur la potasse et la soude qui le transforment en carbonates solubles entraînés par les eaux. Ces carbonates, en présence du chlorure de calcium et de magnésium des eaux douces ou des eaux de la mer sont précipités à leur tour en carbonates insolubles. Des quantités considérables d'acide carbonique sont ainsi soutirées à l'atmosphère et immobilisées sous la forme de dépôts qui échappent à l'activité des êtres vivants. Il se peut que ce phénomène soit compensé par le déplacement qui s'opère dans les couches profondes de la terre, où, grâce à la température élevée du milieu, l'acide silicique, l'emportant à son tour sur l'acide carbonique, chasse celui-ci de ses combinaisons, et où d'autres phénomènes concourent du reste à une incessante production de ce gaz (2). C'est cet acide carbonique que nous voyons s'échapper par les cratères et les fissures des pays volcaniques et qui filtre constamment à travers les parties les plus perméables du sol (3).

(1) Voy. Credner, *Traité de géologie*, trad. par Moniez, Paris, 1878, p. 186.
(2) Voy. A. Gautier, *L'Origine des eaux minérales* (*Revue scientifique*, t. XXXV, p. 613).
(3) Il suffit, d'après M. Jutier, de placer convenablement sur les grès bigarrés des Vosges une

Dans quelle mesure cette compensation a-t-elle lieu? C'est ce qu'il est difficile d'apprécier exactement; mais s'il est vrai que le noyau encore incandescent de notre globe tend sans cesse à se refroidir, l'exhalaison incessante de cet acide carbonique d'origine ignée centrale doit aller en diminuant et conséquemment le processus inverse de la fixation de l'acide carbonique par les bases terreuses doit l'emporter peu à peu. Pourtant il est peut-être prématuré de conclure avec Bunge (1) que dans cette lutte qui se poursuit sans cesse, pour la fixation des bases, entre l'acide carbonique et l'acide silicique, « ces deux grandes puissances de l'écorce terrestre », le premier doit nécessairement l'emporter à la longue sur le second et qu'ainsi notre globe marche sûrement à l'épuisement de ses réserves d'acide carbonique libre, et par suite à l'extinction de toute vie à sa surface. Il ne faut pas, en effet, considérer l'acide carbonique précipité à l'état de carbonates terreux comme entièrement soustrait à l'activité des êtres vivants. On a cité dans le précédent chapitre l'exemple d'un microorganisme, la nitromonade de Winogradsky qui peut emprunter directement aux carbonates calcaire et magnésien, le carbone nécessaire à l'édification de sa matière organique. La quantité d'acide carbonique qui rentre ainsi dans le cycle des opérations de la vie peut être considérable, étant donnée l'extrême dissémination des ferments nitrifiants (2).

Il se peut que l'avenir nous révèle d'autres causes agissant dans le même sens.

HYDROGÈNE.

L'hydrogène libre, que l'on ne rencontre qu'à l'état de traces dans la nature, ne prend aucune part aux phénomènes de la vie. Cet élément ne pénètre dans le cycle vital que sous la forme d'eau, et pour une très faible portion, à l'état d'ammoniaque. Il n'est pas en effet douteux aujourd'hui que dans le travail chlorophyllien, l'eau ne soit décomposée en même temps que l'acide carbonique. Cette dissociation, d'abord niée par Th. de Saussure, a été démontrée par les expériences toujours citées de Boussingault (3), qui a constaté que le volume d'oxygène dégagé par la plante verte peut être supérieur au volume d'acide carbonique absorbé. Comme l'acide carbonique ($CO^2 = 2$ vol.) ne peut fournir que son volume d'oxygène ($O^2 = 2$ vol.), il faut de toute nécessité qu'il y ait décomposition simultanée de l'eau. D'autre part, des analyses exactes de Boussingault ont

éprouvette pleine d'eau pour la voir bientôt se remplir de gaz acide carbonique. (A. Gautier, *loc. cit.*)

(1) G. Bunge, *Lehrbuch der physiol Chemie*, Leipzig, 1889, p. 19.

(2) Müntz a trouvé ce microorganisme d'une manière constante sur des roches de diverse nature qu'il a examinées aux Pyrénées, dans les Vosges, sur le mont Blanc, au Saint-Gothard. Le ferment est surtout abondant dans les parties fissurées et dont la friabilité indique un commencement de dé-agrégation. Un exemple particulièrement intéressant est fourni par le Faulhorn (roche pourrie) de l'Oberland bernois, qui est formée par un schiste calcaire noir, friable, ayant l'aspect d'une masse en décomposition. Or, cette roche est littéralement envahie par le ferment nitrique tant dans les parties superficielles que dans les couches sous jacentes. (Voy. A. Müntz, *Annales de chimie et de physique*, 1887, (6), t. XI, p. 136).

(3) Boussingault, *Agronomie*, etc., Paris, 1864, t. III, p. 378.

établi que des végétaux cultivés dans du sable exempt de matières organiques renferment une proportion d'hydrogène supérieure à celle qui serait nécessaire pour transformer en eau, par le calcul, l'oxygène coexistant (1). Si l'on considère enfin ce fait que les plantes sont incapables de décomposer l'oxyde de carbone, on est conduit à admettre que la réduction porte sur le couple $CO^2 + H^2O$ et que l'oxygène dégagé (O^2) provient à la fois de l'eau et de l'acide carbonique.

La majeure partie de l'hydrogène assimilé par la plante provient donc de décomposition de l'eau dans les parties vertes. Une plus faible portion pénètre sous la forme d'ammoniaque que les plantes peuvent absorber directement (2). Cet hydrogène entre dans la construction des principes immédiats organiques des végétaux, puis des animaux. Là, ces matériaux subissent des phénomènes de désagrégation qui ont pour effet d'éliminer peu à peu cet élément, soit à l'état d'eau et d'ammoniaque, soit sous la forme de composés qui, une fois sortis de l'organisme, aboutissent rapidement aux mêmes termes de décomposition.

La putréfaction des tissus végétaux et animaux restitue également l'hydrogène au monde minéral sous la forme d'eau et d'ammoniaque.

OXYGÈNE.

L'oxygène est, de tous les éléments, le plus abondamment représenté dans notre globe. A l'exception du chlorure de sodium et de quelques autres minéraux non oxygénés d'ailleurs peu abondants, (chlorures, bromures, iodures, sulfures), tous les matériaux qui constituent la croûte terrestre contiennent de l'oxygène, et quelques-uns d'entre eux, comme la silice et les silicates, le carbonate, le sulfate de chaux qui forment les couches les plus puissantes, renferment un poids d'oxygène si considérable que l'on peut, sans exagération, dire que cet élément forme au moins le tiers du poids de l'écorce terrestre. A l'état de combinaison, on le trouve encore dans l'eau dont il représente les 8/9 en poids, et dans tous les tissus et humeurs des végétaux et des animaux. Enfin, à l'état libre, il forme le quart environ du poids de l'atmosphère.

L'oxygène pénètre dans les organismes sous deux états :

1° A l'état d'oxygène combiné;

2° A l'état d'oxygène libre.

1° *Oxygène combiné.* — La plante verte trouve une certaine quantité d'oxygène combiné dans les composés oxygénés de l'azote, du phosphore, du soufre, qu'elle absorbe par ses racines (voy. plus loin). Mais la très grande partie de l'oxygène dont elle a besoin pour la formation des matériaux organiques, lui est apportée par l'acide carbonique et l'eau. De ce couple $H^2O + CO^2$, elle sépare dans ses parties vertes de l'oxygène libre qui se dégage, et forme, par voie de

(1) L'objection tirée de ce fait que cet excès d'hydrogène pourrait provenir de l'ammoniaque absorbée en même temps a été prévue et réfutée par Boussingault.

(2) L'ammoniaque subit, le plus souvent avant son absorption par la plante, le phénomène de la nitrification qui se poursuit si activement dans la terre Mais Müntz a montré que cette transformation n'est pas une condition indispensable de l'utilisation de l'ammoniaque qui peut être absorbée directement par la plante (*Comptes rendus*, 1889, t. CIX, p. 646).

synthèse, des combinaisons moins oxygénées, plus riches au contraire en carbone et en hydrogène : les corps gras, les hydrates de carbone, et, avec adjonction de copules azotées, les matières albuminoïdes. Les tissus de la plante absorbent en outre directement un peu d'oxygène libre, par suite du phénomène de la respiration proprement dite (voy. p. 22).

Avec les aliments organiques ainsi élaborés par la plante, cet oxygène combiné passe dans l'organisme des animaux. On peut calculer que la ration moyenne d'un homme adulte évaluée à 550 grammes d'aliments (1) (à l'état sec), pour les vingt-quatre heures, contient, en chiffres ronds, 225 grammes d'oxygène (2).

2° *Oxygène libre.* — L'oxygène est le seul corps qui pénètre dans les organismes à l'état élémentaire. Il est également le seul que nous voyions sortir à cet état du conflit des réactions chimiques qui se passent à la surface du globe, le phénomène chlorophyllien apparaissant comme la seule opération chimique naturelle qui soit accompagnée d'un dégagement d'oxygène. L'oxygène libre est un élément indispensable à l'existence des êtres vivants, à cette exception près constituée par quelques organismes inférieurs anaérobies. Absorbé en petite quantité par les végétaux, en plus forte proportion par les animaux, il joue, d'une part, le rôle d'un excitant nécessaire de l'activité physiologique des cellules et, d'autre part, il est l'agent des oxydations intraorganiques, c'est-à-dire de l'un des modes de désagrégation les plus importants au point de vue du rendement en chaleur (ou en énergie).

Que l'oxygène ait été absorbé par les animaux à l'état libre ou combiné, ses destinées finales sont les mêmes. C'est toujours à l'état d'eau et d'acide carbonique (et en très minime proportion à l'état d'acides sulfurique ou phosphorique) que cet élément retourne au monde minéral, pour recommencer à nouveau le même cycle de transformations.

Cela posé, voyons quelles sont les réserves d'oxygène libre dont disposent les êtres vivants, et les causes qui peuvent faire varier ces réserves.

Les organismes trouvent l'oxygène libre dans l'atmosphère, dans l'air que les eaux contiennent en dissolution (3) et dans celui qui circule constamment dans les interstices de la terre. Lorsqu'on réfléchit aux origines de cette provision d'oxygène libre à laquelle puise aujourd'hui toute cette masse d'êtres vivants, on se demande comment ce gaz a pu échapper aux causes si puissantes de combinaison ou de fixation qui devaient le solliciter, à l'époque où la terre se trouvait encore, comme on l'admet généralement, à l'état d'une masse fluide incandescente. La haute densité du globe terrestre (5,6 environ) rend probable l'existence d'un noyau central riche en métaux lourds (4), et d'autres considérations notamment l'étude des coulées qui se sont produites à diverses époques à travers l'écorce terrestre, conduisent à cette conclusion que le fer

(1) En prenant comme ration minima d'un adulte : albumine, 100 grammes; graisses (calculées à l'état d'oléine), 50 grammes; hydrocarbonés (calculés à l'état d'amidon), 400 grammes.

(2) La quantité d'oxygène nécessaire pour transformer cette ration en acide carbonique, en eau et en urée, par le calcul, est d'environ 790 grammes.

(3) Voyez : *Encyclopédie chimique*, t. II, *Métalloïdes*, 1[re] section, p. 83 et 171.

(4) La ceinture pierreuse qui nous supporte n'ayant guère qu'une densité moyenne égale à 2 ou 3.

représente la masse principale de ce noyau. Il semble donc que l'oxygène atmosphérique aurait dû nécessairement se fixer sur cette masse incandescente si oxydable. Mais il est possible que ce soit précisément l'énorme température du milieu qui ait empêché cette combinaison de s'opérer dans de vastes proportions. Ne sait-on pas par les recherches de Sainte-Claire Deville et de Bunsen que la combinaison de l'oxygène avec l'hydrogène, dans la proportion où ces deux gaz forment de l'eau, ne peut s'opérer que peu à peu, parce que la chaleur produite par la réaction est tellement considérable qu'elle maintient dissocié le restant des gaz? Il est donc possible qu'à un moment où la température était encore très élevée et la provision d'oxygène libre très grande, une croûte de silicates fusibles, d'un poids spécifique plus faible, se soit étendue à la surface de la masse, formant, selon la pittoresque expression de A. Gautier, comme la scorie solidifiée de cet immense creuset, et séparant peu à peu l'atmosphère du noyau oxydable. De l'oxygène s'est donc trouvé préservé et maintenu à l'état élémentaire, conservant ainsi, dans ses affinités chimiques demeurées disponibles, une partie de la chaleur primitive du globe, et apportant, par ce fait, aux organismes qui se sont développés plus tard, après le refroidissement de la croûte terrestre, une source précieuse d'énergie (1).

C'est à cette provision d'oxygène que puisent les végétaux et les animaux, et leur activité respiratoire tend sans cesse à diminuer la masse d'oxygène disponible. A ces causes s'ajoutent celles qui résultent des phénomènes de putréfaction, des combustions de soufre dans le voisinage des volcans, du chauffage et de l'éclairage des habitations et surtout des opérations industrielles. Divers auteurs (2) ont essayé d'apprécier la quantité d'oxygène ainsi consommée annuellement. En prenant comme point de départ la production de la houille en 1888 (470 millions de tonnes) et en partant d'une teneur de 78 p. 100 de carbone et de 4 p. 100 d'hydrogène, on peut calculer que cette quantité de charbon, à supposer qu'elle fût brûlée en totalité dans l'année, consommerait tout l'oxygène contenu dans la colonne d'air susjacente à une étendue de 477 kilomètres carrés. D'autre part, on apprécie la consommation quotidienne d'un homme adulte à environ 700 grammes d'oxygène, ce qui ferait annuellement 250 kilogrammes et, pour un milliard d'hommes, 250 milliards de kilogrammes d'oxygène. Cette quantité d'oxygène est contenue dans l'atmosphère susjacente à une étendue d'environ 100 kilomètres carrés, ce qui fait que la combustion de la houille et la respiration des hommes consommeraient annuellement l'oxygène de la colonne d'air reposant sur environ 577 kilomètres carrés (c'est-à-dire sur un carré n'ayant que 24 kilomètres de côté). Les autres causes de fixation d'oxygène, respiration des animaux et des autres êtres sans chlorophylle, phénomènes de putréfaction, combustion du bois, etc., échappent à toute appréciation. Mais leur action serait-elle deux ou trois fois plus puissante que celle de la respiration des hommes et de la combustion de la houille, que l'effet total produit ne pourrait être sensible qu'après des milliers d'années. Ainsi, la soustraction annuelle de la quantité d'oxygène con-

(1) Hoppe-Seyler, *Physiologische Chemie*, Berlin, 1877, p. 44.
(2) Liebig, *Chimie appliquée à la physiologie végétale*, trad. par Ch. Gerhardt, 2e éd., Paris, 1844, p. 19. — Hoppe-Seyler, *loc. cit.*, p. 43.

tenue dans l'air sur une étendue de 600 kilomètres carrés n'abaisserait, au bout de 1.000 années la proportion d'oxygène que de 20,96 à 20,93 p. 100.

A cette réserve si énorme, s'ajoute incessamment l'oxygène produit par un phénomène compensateur qui est la décomposition de l'acide carbonique par les plantes vertes, avec dégagement d'oxygène. Il y a tout lieu de croire que si la proportion d'acide carbonique dans l'air venait à s'accroître sensiblement, la végétation deviendrait rapidement plus riche, et un travail chlorophyllien plus actif viendrait compenser la diminution d'oxygène (1).

Des causes d'ordre géologique agissent en sens inverse de la précédente. C'est, par exemple, le phénomène déjà cité de la désagrégation des silicates par l'eau chargée d'acide carbonique (voy. p. 35). L'oxyde ferreux contenu dans ces silicates est incessamment transformé, dans ce procès, en oxyde ferrique, et la quantité d'oxygène ainsi soustraite à l'atmosphère est sans doute considérable. Il est vrai que la putréfaction des matières organiques au contact de l'oxyde ferrique restitue à l'air, sous la forme d'acide carbonique décomposable par les plantes vertes, une partie de l'oxygène ainsi fixé (2). On peut se demander, néanmoins, si le seul travail chlorophyllien est suffisant pour compenser toutes ces causes de soustraction d'oxygène (oxydation de l'oxyde ferreux, des sulfures, etc.).

Ozone. — La richesse de l'air en ozone et la répartition de ce corps dans l'atmosphère ont été exposées ailleurs (*Encyclopédie chimique*, t. II. *Métalloïdes*, 1[re] section, p. 37). On a soutenu que le sang des mammifères contient de l'ozone, dont la présence a été invoquée pour expliquer les phénomènes d'oxydation intraorganiques. Cette assertion n'est pas fondée. Des traces d'ozone transforment l'oxyhémoglobine en méthémoglobine. Or, le sang à l'état normal ne contient pas trace de cette dernière substance. — La production d'oxygène ozonisé par les parties vertes des plantes est encore discutée.

AZOTE.

L'azote entre dans la constitution des matières albuminoïdes et de leurs dérivés. Il représente donc un élément essentiel du protoplasma cellulaire, et ce fait lui assigne un rôle capital dans les phénomènes de la vie.

L'azote est offert aux organismes par le milieu ambiant à l'état d'azote libre qui forme les 4/5 en volume, conséquemment plus des 3/4 en poids de l'atmosphère. Une minime portion de l'azote existe à l'état de combinaison dans l'ammoniaque, les acides azoteux et azotique contenus dans l'air, les eaux et le sol.

On a déjà insisté sur ce fait que les animaux empruntent au règne végétal leurs aliments et spécialement leurs aliments azotés sous la forme de combinaisons complexes. La question se pose donc ici du mode de fixation de l'azote par les plantes, phénomène par lequel débute évidemment le cycle rotatif de cet élément.

On a admis jusqu'à ces dernières années que les végétaux à chlorophylle sont incapables d'assimiler directement l'azote atmosphérique, bien que dès 1850

(1) Hoppe-Seyler, *loc. cit.*, p. 43.

(2) Voy. Credner, *Traité de géologie*, trad. par Moniez, 1878, p. 183, 185 et 186.

G. Ville (1) eût soutenu avec insistance l'opinion contraire, à savoir que les plantes acquièrent dans le cas d'une végétation vigoureuse la faculté de fixer l'azote de l'air. Mais sous l'influence de Liebig (2), et principalement à la suite d'une série de recherches très soignées de Boussingault (3), de Lawes, Gilbert et Pugh (4), la non-intervention de l'azote libre dans les phénomènes de la vie devint l'opinion prépondérante. Voyons d'abord comment se présente, avec cette donnée, le problème des sources d'azote assimilable dont disposent les êtres vivants. On n'en comprendra que mieux toute l'importance qu'offrent, au point de vue des phénomènes généraux de la vie à la surface du globe, les récentes acquisitions de la science sur ce point.

Des recherches fort nombreuses ont démontré qu'une plante peut vivre et fournir un développement complet en ne recevant d'autre aliment azoté que des sels ammoniacaux ou des nitrates. D'autre part l'observation montre que dans la nature de tels composés azotés sont fournis aux plantes par l'atmosphère et les eaux. L'air contient en effet des traces d'ammoniaque, d'acides azoteux et azotique que les eaux de pluie dissolvent et apportent sans cesse aux racines de la plante. Ces composés proviennent évidemment en partie de l'ammoniaque fournie par la putréfaction des débris animaux et végétaux et qui s'échappe constamment dans l'atmosphère où elle est partiellement transformée en acides nitreux et nitrique par l'étincelle électrique et l'ozone de l'air. Mais il est certain qu'en dehors de tout phénomène vital, et dès l'époque où la température du globe s'est trouvée suffisamment basse, ces mêmes composés ont pu prendre naissance sous l'influence de phénomènes atmosphériques, et servir au développement de la vie à la surface de la terre. On sait en effet que l'étincelle électrique en traversant l'air sec provoque la formation de Az^2O^3. D'autre part l'azote peut s'unir à l'eau sous les mêmes influences avec production d'azotite d'ammoniaque. Ces phénomènes sont à coup sûr une source continue d'azote combiné, bien qu'il soit assez difficile d'en apprécier l'importance, puisque nous n'avons aucun moyen de distinguer les composés azotés produits par l'électricité aux dépens de l'azote élémentaire, de ceux que l'air emprunte sans cesse aux matières organiques en voie de décomposition à la surface de la terre.

Par de très nombreuses analyses, on a essayé de se rendre compte de la richesse de l'atmosphère et des eaux en ammoniaque, acides azoteux et azotique, principalement dans le but de s'assurer que les proportions de composés azotés ainsi mis à la disposition des plantes sont suffisantes pour expliquer la végétation naturelle, c'est-à-dire celle qui s'accomplit en dehors de toute fumure artificielle. Les résultats de ces analyses ont été rapportés dans une autre partie de l'*Encyclopédie chimique* (t. II, *Métalloïdes*, 1re section, p. 111).

Notons simplement ici que, d'après Lawes et Gilbert, les apports d'azote dus à l'azote tant nitrique qu'ammoniacal des eaux météoriques s'élèvent

(1) G. Ville, *Comptes rendus*, t. XXXV, p. 464; t. XXXVIII, p. 705 et 723; t. XLI, p. 757.
(2) Liebig, *Chimie appliquée*, etc., p. 58.
(3) Boussingault, *Agronomie*, etc., t. II.
(4) Cités par Boussingault, *ibid.*, t. II, p. 347. — Voy. aussi : *Encyclopédie chimique*, t. X, *Chimie agricole : Nutrition de la plante*, par Dehérain, p. 65.

annuellement à 8 kilogrammes par hectare. Dans les pays tropicaux cette fumure azotée est encore beaucoup plus importante (1).

Suivons maintenant dans ses destinées ultérieures cet azote combiné, nitrique ou ammoniacal. Il sert dans la plante à l'édification des matières azotées complexes et spécialement des matières albuminoïdes et des corps congénères. Les substances ainsi produites sont destinées soit à nourrir un animal, soit à retourner sur place à la terre.

Dans le premier cas, le travail de désassimilation qu'elles subissent dans l'organisme aboutit à l'élimination de l'azote sous la forme d'urée, d'acide urique, etc., c'est-à-dire de composés qui, sous des influences diverses et en particulier sous des influences microbiennes, se décomposent facilement avec production d'ammoniaque. Si la matière azotée retourne sur place à la terre, elle entre dans le cycle nutritif des microbes du sol qui, par une série de simplifications, en séparent peu à peu l'azote sous la forme d'ammoniaque.

Par le jeu des phénomènes de la vie, le *capital d'azote combiné* dont disposent les êtres vivants semble donc ne subir aucune variation, si l'on s'en tient au court tableau que nous venons de tracer et qui résume l'opinion encore professée de divers côtés (2) : L'azote pénètre dans le cercle des opérations de la vie sous la forme d'ammoniaque (ou d'acide nitrique) ; il en ressort sous le même état. Pourtant des causes de déperdition agissent incessamment qui, jadis ignorées ou passées sous silence, se sont peu à peu imposées à l'attention des savants. Déjà les expériences de Regnault et Reiset avaient conduit à cette conclusion que la désassimilation des corps azotés dans l'organisme animal peut aboutir, pour une minime proportion à la vérité, jusqu'à l'*azote libre* (3). Ce retour à l'état d'azote élémentaire est très manifeste durant la germination des graines. Enfin la production d'azote libre au cours de la putréfaction des débris organiques animaux ou végétaux, observée d'abord en 1856, par Reiset (4) a été confirmée depuis par de nombreux observateurs (5).

Il existe donc un ensemble de causes naturelles qui tendent sans cesse à diminuer la somme d'azote combiné qui existe dans la nature. Des actions d'un autre ordre ont produit et produisent encore le même effet. Ce sont par exemple les déboisements opérés jadis par voie d'incendie sur une si vaste échelle et poursuivis aujourd'hui encore avec l'insouciance que l'on sait, ou encore l'utilisation des gisements d'azotates pour la fabrication de la poudre : deux opérations, la combustion du bois et la déflagration de la poudre, qui aboutissent à la production d'azote libre. En face de ces causes incessantes de déperdition, on ne plaçait, en général, il y a peu d'années encore, qu'une seule action inverse, cause d'une production nouvelle d'azote combiné : c'est la formation de composés nitreux ou nitriques dans l'air, telle qu'on l'a indiquée plus haut. Cette

(1) Müntz et Marcano, *Comptes rendus*, 1889, t. CVIII, p. 1062.

(2) G. Bunge, *loc. cit.*, p. 20.

(3) Voyez pour l'historique et la discussion de cette question : *Encyclopédie chimique*, t. IX, 1re section, *Chimie biologique*, par M. Duclaux, p. 781.

(4) Reiset, *Comptes rendus*, 1856, t. XLII, p. 53 ; 1889, t. CVIII, p. 708 et 799.

(5) Lawes et Gilbert, cités dans Boussingault : *Agronomie, Chimie agricole et Physiologie*, Paris, 1864, t. II, p 347. — Schlœsing, *Comptes rendus*, 1889, t. CVIII, p. 205, et 1889, t. CIX, p. 835. — Voyez aussi dans l'*Encyclopédie chimique*, Duclaux, *loc. cit.*, p. 749.

compensation semble manifestement insuffisante, si bien que l'on est conduit à cette conclusion que la somme des combinaisons azotées nécessaires à l'entretien de la vie irait sans cesse en diminuant à la surface du globe.

Or, l'observation attentive de ce qui se passe dans la végétation naturelle démontre nettement que d'autres causes compensatrices doivent exister, causes puissantes et qui doivent faire entrer incessamment dans le cycle des opérations vitales des quantités considérables d'azote combiné (1). En effet, des observations répétées ont montré que les combinaisons azotées fournies au sol par l'atmosphère sont manifestement insuffisantes pour compenser les pertes résultant de l'enlèvement des récoltes; ainsi, Berthelot fait remarquer que les apports d'azote dus à l'azote tant nitrique qu'ammoniacal des eaux météoriques, sont évalués par Lawes et Gilbert à 8 kilogrammes par hectare (2). A Montsouris, dans Paris, on a trouvé, pour ces mêmes apports, 17 kilogrammes en 1883. Or, la quantité d'azote soustraite annuellement au sol lorsqu'on enlève la récolte d'une prairie, serait voisine de 50 à 60 kilogrammes par hectare, d'après les évaluations reçues. La déperdition en azote serait dès lors voisine de 40 à 50 kilogrammes aux dépens de la terre végétale de 1 hectare. A la vérité, celle-ci y suffit pendant quelque temps, parce qu'elle renferme dans ses couches superficielles 1gr à 2gr,5 d'azote par kilogramme, c'est-à-dire cinquante à cent fois autant qu'elle est susceptible d'en perdre par saison par l'enlèvement des récoltes. Mais l'épuisement serait néanmoins inévitable sans l'existence de causes compensatrices énergiques.

Des observations analogues s'appliquent aux opérations de la culture artificielle intensive avec apport d'engrais azotés, puisque la proportion d'azote enlevée par récolte, dépasse souvent celle qui est restituée au sol par les engrais.

Une compensation se produit donc nécessairement, et son mystérieux mécanisme nous a été révélé par Berthelot dans une série de travaux poursuivis pendant plus de sept ans avec cet enchaînement méthodique et cette rigueur scientifique qui emportent les convictions, écartent toute critique, et qui font de cet ensemble de travaux désormais classiques en physiologie végétale un modèle de clarté et de profondeur scientifiques.

Voici les faits capitaux établis par Berthelot :

1° Les faibles tensions électriques, qui existent en tout lieu à la surface du sol, suffisent pour provoquer la fixation de l'azote atmosphérique par un grand nombre de matières organiques (papier, dextrine, etc.), et la production de corps azotés complexes (3).

2° En cherchant à approfondir davantage ces phénomènes, Berthelot a découvert une autre condition, nouvelle aussi et non moins générale, de fixation

(1) Il faut remarquer aussi que si nous parons à l'épuisement du sol, en recourant aux engrais azotés fournis par l'industrie, cette opération n'augmente pas la quantité de composés azotés disponibles, car l'industrie humaine ne connaît jusqu'ici aucune méthode efficace pour faire la synthèse de ces composés à partir de l'azote atmosphérique. Elle n'opère jamais que sur des composés azotés naturels tirés des êtres vivants (débris animaux, fumiers, etc.) ou sur des réserves naturelles (nitrates).

(2) Berthelot, *Annales de chimie et de physique*, 1888, (6), t. XIII, p. 72.

(3) *Encyclopédie chimique*, t. II, *Métalloïdes*, 1re section, p. 74.

de l'azote atmosphérique : c'est l'action sourde, mais incessante, des sols argileux et des organismes microscopiques qu'ils renferment. Cette fixation se fait aussi bien en l'absence de végétaux supérieurs qu'avec le concours de la végétation. Dans ce dernier cas, ce sont toujours la terre et ses microbes qui jouent le rôle d'intermédiaire (1).

3° L'action des légumineuses a été particulièrement étudiée; leur influence, en ce qui concerne la fixation de l'azote atmosphérique, affirmée jadis par G. Ville, a été retrouvée simultanément par Berthelot et par Hellriegel et Willfarth. Ces travaux, et ceux de Bréal (2), ont établi ce fait que les légumineuses n'ont point par elles-mêmes la faculté de fixer l'azote atmosphérique, mais par l'intermédiaire des microbes du sol qui contractent avec les racines de la plante une sorte d'association et vivent avec elle en état de symbiose (3).

Ce n'est pas ici le lieu d'insister sur l'importance pratique de ces découvertes et l'influence qu'elles sont appelées à exercer dès maintenant sur l'économie rurale. Au point de vue général qui nous occupe ici, le résultat n'est pas moins considérable puisqu'il éclaire, d'un jour nouveau, l'un des phénomènes les plus importants de la vie, la pénétration de l'azote dans le cycle des opérations vitales. Il ne s'agit plus ici d'actions intermittentes, accidentelles et inégales comme celles de la foudre et des orages. Nous voici révélée une cause puissante, et dont l'action est continue comme celle du phénomène de déperdition auquel elle fait compensation (4).

SOUFRE.

Le soufre entre dans la constitution des matières albuminoïdes; à ce titre, il est un élément indispensable à l'existence des organismes. Il se présente dans

(1) Berthelot, *Annales de chimie et de physique*, 1888, (6), t. XIII, p. 1 ; 1889, t. XVI, p. 433, et 1890, t. XIX, p. 433.

(2) E. Bréal, *Comptes rendus*, 1888, t. CVII, p. 397, et 1889, t. CIX, p. 670.

(3) Le fait intéressant mis en lumière par Hellriegel et Willfarth et par Bréal, est la corrélation que ces auteurs ont établie entre la fixation de l'azote par le sol et la plante, et la présence de nodosités sur les racines des légumineuses. Ces nodosités sont produites par des microbes du sol, puisqu'il suffit, pour en provoquer le développement, d'arroser des légumineuses poussant en milieux stériles avec quelques centimètres cubes de délayure de terre. En même temps on voit entrer en jeu le phénomène fixateur d'azote libre. D'autre part, Bréal ayant piqué une racine de lupin avec une fine aiguille trempée dans le liquide blanchâtre qui remplit les nodosités d'une racine de luzerne, et ayant enraciné ce plant en sol stérile à côté d'un autre plant de lupin non piqué, a vu la plante piquée pousser beaucoup plus vite que sa voisine et augmenter deux fois et demie sa richesse en azote, tandis que la teneur en azote du plant témoin restait stationnaire. Enfin les racines du lupin inoculé furent trouvées garnies de nodosités, tandis que l'autre n'en portait pas. Ajoutons que le sol qui porte de tels plants inoculés s'enrichit manifestement en azote. — Le lecteur trouvera de plus amples détails dans l'étude très serrée et très suggestive publiée sur cette question par Duclaux (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. III, p. 82).

(4) Cette fixation de l'azote atmosphérique par les plantes vient d'être vérifiée par Schlœsing fils et E. Laurent, à l'aide d'un procédé direct, et cette démonstration permet de considérer comme définitivement close la longue polémique qui s'était engagée pendant ces dernières années sur cette importante question (*Comptes rendus*, 1890, t. CXI, p. 750).

le règne minéral principalement sous la forme de sulfates alcalins ou terreux (sulfates de potasse et de soude, de chaux et de magnésie), qui sont contenus en abondance dans l'écorce terrestre et dont la présence dans les eaux est constante. C'est à cet état qu'il est absorbé par la plante et qu'il pénètre dans le cycle des opérations de la vie. Il est certain, du moins, que c'est là un des modes de pénétration du soufre, car si l'on fait pousser une plante (par exemple, des haricots) dans une solution nutritive ne contenant d'autre principe sulfuré que des sulfates, on constate que la plante fournit un développement normal et complet. Il semble donc légitime d'attribuer aux plantes le pouvoir de réduire les sulfates et de les faire servir ainsi à la synthèse des principes sulfurés complexes tels que les matières albuminoïdes. Il faut ajouter cependant que l'analyse de la terre végétale et du terreau démontre que le soufre est encore offert à la plante sous d'autres états. D'après Berthelot et André (1), cet élément est contenu dans les terres, et — ajoutons-le immédiatement — dans les plantes, sous des formes diverses :

1° Sous la forme de sulfates directement précipitables à l'état de sulfate de baryte;

2° Sous la forme de composés éthérés comparables aux éthylsulfates et qui ne sont précipitables à l'état de sulfate de baryte qu'après hydratation sous l'influence prolongée des acides ou des alcalis étendus;

3° Sous la forme de composés minéraux tels que les sulfures, sulfites et hyposulfites, transformables en sulfates par les oxydants énergiques (acide azotique);

4° Sous la forme de corps organiques, de l'ordre de la taurine, la cystine, les albuminoïdes, composés dont le soufre résiste énergiquement à l'action des oxydants par voie humide.

Il est difficile de dire actuellement, comment se fait l'utilisation par la plante de ces diverses catégories de principes sulfurés du sol, et quel est leur rôle dans les mutations de matière de la plante. Quoiqu'il en soit, et en mettant à part quelques principes sulfurés spéciaux, tels que l'essence d'ail, l'essence de moutarde, etc., c'est surtout le soufre fixé par les plantes dans les albuminoïdes dont le cycle rotatif nous importe ici. C'est, en effet, par l'intermédiaire de ces substances que cet élément pénètre dans l'organisme des animaux, et qu'il prend part d'une manière intime aux phénomènes de la vie (2). Les destinées de ce soufre organique ne sont pas encore bien connues. C'est que toute l'histoire des principes sulfurés de l'organisme est encore pleine d'obscurités.

On est certain cependant que les 4/5 environ du soufre des albuminoïdes de l'alimentation se retrouvent dans les urines à l'état d'acide sulfurique, ou de dérivés éthérés (tels que l'acide phénylsulfurique), qui se dédoublent facilement avec production d'acide sulfurique. Le reste s'élimine sous la forme de produits encore mal connus, mais dont la putréfaction sépare probablement le soufre à l'état d'acide sulfhydrique. On en peut dire autant des matières albuminoïdes que la mort des végétaux et des animaux livre à la destruction microbienne; la putré-

(1) Berthelot et André, *Ann. de chimie et de physique*, 1888 (6), t. XV, p. 119.

(2) Il ne paraît pas, en effet, que le soufre que les animaux absorbent sous la forme de sulfates, par exemple, fasse autre chose que traverser simplement l'économie.

faction a pour effet d'en séparer le soufre à l'état d'hydrogène sulfuré (1) qu'une oxydation ultérieure transforme en acide sulfurique.

PHOSPHORE.

Le phosphore entre dans la constitution des êtres vivants à la fois à l'état de combinaisons organiques et minérales. Les unes et les autres ont une importance physiologique considérable. Les seuls composés organiques du phosphore que l'on rencontre dans les organismes sont la lécithine (avec l'acide glycérophosphorique) et les nucléines. Ce sont des principes constants d'un très grand nombre d'éléments cellulaires, et leur participation aux phénomènes de la vie, encore que très mystérieuse, est à coup sûr d'ordre très général et très intime. A l'état de phosphates (de potasse, de soude, de chaux et de magnésie), le phosphore joue également un rôle physiologique important. Presque tous les tissus des végétaux et des animaux renferment des traces de phosphates et principalement de phosphate de chaux. Chez les vertébrés, ce dernier sel entre comme élément prépondérant dans la constitution des os, tandis que chez les invertébrés, il est généralement remplacé dans les incrustations ou dépôts calcaires, par du carbonate de chaux.

Le phosphore n'est offert aux organismes par le monde minéral que sous la forme de phosphates, c'est à cet état qu'il est absorbé par les plantes et qu'il commence son cycle rotatif. Bien qu'abondamment représenté dans l'écorce terrestre, les phosphates n'existent, en général, qu'en petites quantités dans la terre végétale (2), et l'influence bien connue qu'exercent sur la végétation les apports d'engrais phosphatés, montrent suffisamment le rôle important que jouent ces substances dans la nutrition des végétaux. Ceux-ci possèdent même parfois vis-à-vis de l'acide phosphorique une sensibilité si extraordinaire qu'ils peuvent déceler par la manière dont ils évoluent la présence dans un sol de quantités de phosphore qui échapperaient à tous nos moyens d'analyse. La sensibilité d'organismes inférieurs, comme la levure de bière, végétant dans un liquide nutritif, est encore bien plus grande (3). D'ailleurs les végétaux, après avoir emprunté

(1) Miquel, *Bull. Soc. chim.*, 1879, t. XXXII, p. 127, et Duclaux, *Chimie biologique*, t. IX de l'*Encyclopédie*, 1re section, p. 717.

(2) La terre végétale et surtout le terreau contiennent en outre d'autres combinaisons phosphorées, et en particulier des composés comparables aux phosphoglycérates et qui proviennent évidemment de végétations antérieures. Ces combinaisons sont de même ordre que celles qui ont été citées pour le soufre (Berthelot et André, *Annales de chimie et physique* (6), t. XV, p. 128).

(3) Ainsi G. Ville a montré que le froment s'étiole et meurt dans une terre artificielle renfermant tous les éléments minéraux nécessaires à la plante, mais dont on a éliminé les phosphates. Si l'on ajoute à cette terre un cent-millième de son poids de phosphate de calcium (c'est-à-dire quatre millionièmes d'acide phosphorique), la végétation suit son cours normal, et la récolte représente jusqu'à 1.500 fois le poids de l'acide phosphorique ajouté. Le froment permet donc de découvrir dans la terre un cent-millième de phosphate de calcium. Avec la levure de bière on peut même reconnaître l'existence de 0gr,0005 de phosphate dilué dans un litre d'eau. Ce procédé, qui n'est en définitive qu'une application des classiques recherches de Raulin sur l'*Aspergillus niger*, peut être successivement appliqué à l'étude des quatre termes fondamentaux de la produc-

leur phosphore au sol, en général pendant la période qui précède la floraison, administrent, avec une visible économie, la précieuse réserve qu'ils se sont ainsi créée. Presque tout le phosphore disponible dans les racines, les tiges et les feuilles, est dirigé, au moment de la floraison, vers les inflorescences et les fleurs; c'est-à-dire qu'il quitte les organes dont le développement est achevé, ou ceux qui vont tomber comme les feuilles, pour affluer vers les tissus de *nouvelle formation*.

L'analyse montre, du reste, que les matières organiques phosphorées abondent dans le pollen, dans les ovules et dans l'embryon (1), comme aussi nous les trouverons en grande quantité dans l'œuf et le sperme chez l'animal.

Avec ces composés organiques phosphorés (lécithines, nucléines), le phosphore passe dans l'organisme des animaux (voy. au chap. V, ce qui est relatif à la digestion des lécithines et nucléines). Comme les animaux trouvent, en outre, dans leurs aliments des réserves considérables de phosphates, ils disposent en général d'un excès d'acide phosphorique. Aussi en éliminent-ils constamment de grandes quantités par les urines et les excréments. L'urine d'un homme adulte contient dans les vingt-quatre heures de 4 à 5 grammes d'acide phosphorique. Il se fait donc, à travers l'organisme animal, une active circulation d'acide phosphorique réparant sans cesse les pertes qui accompagnent nécessairement le mouvement nutritif dans les tissus riches en phosphore, comme le tissu osseux par exemple (2).

Les animaux restituent donc incessamment au monde minéral, sous la forme d'acide phosphorique, le phosphore qu'ils ont emprunté sous des formes diverses à leurs aliments. Quant aux matières organiques phosphorées complexes telles que les nucléines, que la mort des végétaux ou des animaux livre à la destruction bactérienne, leur mode de décomposition n'est encore qu'incomplètement étudié. Il est probable que, là aussi, le phosphore est finalement éliminé à l'état d'acide phosphorique, et non pas d'hydrogène phosphoré comme on l'a soutenu. L'acide phosphorique accumulé dans le squelette des vertébrés rentre beaucoup plus lentement dans la circulation ; il peut même rester à cet état, soustrait à l'activité des êtres vivants, pendant des centaines et même des milliers d'années, comme le montre la parfaite conservation des squelettes que les fouilles mettent parfois au jour. Pourtant, grâce à la solubilité du phosphate de calcium et de magnésium dans les eaux chargées d'acide carbonique, la désagrégation finit néanmoins par s'opérer. Mais s'il arrive que les eaux qui emportent ces sels traversent des terrains ferrugineux, il peut se former des dépôts de phosphate ferrique qui sont totalement insolubles dans l'eau chargée d'acide carbonique. Ces dépôts, qui, dans les terrains tourbeux, sont parfois considérables, maintiennent

tion végétale, azote, acide phosphorique, potasse et chaux, chacune de ces substances pouvant constituer la *dominante*, parmi les aliments nécessaires à telle ou telle espèce végétale (*Comptes rendus*, 1890, t. CXI, p. 158).

(1) Berthelot et André, *loc. cit.*, p. 133.

(2) Hoppe-Seyler (*loc. cit.*, p. 58) cite une détermination de Waldeyer qui trouva pour le poids d'un squelette de femme, à l'état sec, 2.981 grammes, pour celui d'un homme de taille moyenne, 4.317 grammes, donc de 3 à 4 kilogrammes; avec une teneur moyenne de 38,46 p. 100 de PO^4, il vient de 1.154 à 1.538 grammes de PO^4 pour le squelette d'un adulte.

immobilisé l'acide phosphorique qu'ils renferment, à moins que des putréfactions énergiques ne viennent réduire peu à peu le sel ferrique en phosphate ferreux qui peut être repris ensuite par l'acide carbonique des eaux et remis ainsi en circulation.

CHLORE.

Les tissus et les liquides d'origine animale ou végétale contiennent presque toujours des quantités variables de chlore combiné à du potassium, du sodium, du calcium ou du magnésium; mais la participation de cet élément aux phénomènes de la vie semble être d'ordre très secondaire. Les végétaux inférieurs, tels que l'*Aspergillus niger*, vivent très bien en l'absence de chlore, et l'on pourrait même se demander si la présence constante des chlorures dans les organismes ne serait pas due uniquement à la solubilité et à la diffusibilité de ces sels d'ailleurs si abondamment représentés dans le monde minéral. Pourtant, la proportion presque invariable de chlorure de sodium (0,5 p. 100) que renferme, en dépit des variations alimentaires, le sérum sanguin chez les vertébrés supérieurs, la ténacité avec laquelle ce sel est retenu dans le sang chez les animaux soumis à l'inanition chlorée, montrent que les chlorures sont un élément indispensable à la constitution du sang. D'autre part, l'acide chlorhydrique libre semble être un facteur essentiel dans la digestion stomacale chez les vertébrés.

On ne trouve nulle part dans les organismes le chlore engagé dans une combinaison organique, c'est-à dire directement lié à un atome de carbone, mais il est probable que les chlorures et, en particulier, le chlorure de sodium contractent avec les matières albuminoïdes des combinaisons lâches, facilement dissociables. C'est là une remarque qui s'applique également aux phosphates et à la plupart des sels minéraux.

Le chlore pénètre dans les organismes à l'état de chlorure. C'est également sous cette forme qu'il est restitué au milieu minéral. Son cycle rotatif est donc des plus simples. Quant aux réserves de chlorures offertes aux êtres vivants, elles sont surabondantes; le chlore ne peut donc faire défaut aux organismes que d'une manière tout à fait locale. On expliquera plus loin pour quelle raison les besoins des herbivores et des carnivores en fait de chlorure de sodium sont si différents.

BROME ET IODE.

On trouve constamment de petites quantités de bromures et d'iodures de potassium, de sodium, de magnésium dans les plantes marines, mais le rôle physiologique de ces sels est encore inconnu. Ces composés ne passent qu'accidentellement dans l'économie animale. Ajoutons que, d'après Berthelot (1), l'huile de foie de morue contient, sous la forme d'une iodhydrine de la glycérine, un peu d'iode en combinaison organique.

(1) Berthelot, *Chimie organique*, t. II, p. 136, Paris, 1860.

FLUOR.

On sait depuis longtemps, par les recherches de Nicklès (1), que le fluor est très répandu dans les organismes. La terre végétale et par suite les plantes en contiennent d'ordinaire de petites quantités. On sait, d'autre part, que le fluor est un élément constant des os (0,23 p. 100 d'après Zaleski), des dents et de la substance cérébrale. Des recherches récentes de Tammann (2) ont, en outre, révélé la présence constante du fluor dans le jaune d'œuf (0,001 p. 100) et le lait (0^{gr},0003 dans un litre de lait de vache). Ce dernier point est intéressant, car on verra dans le chapitre consacré à l'alimentation minérale que la nature des sels minéraux indispensables au maintien de la vie des vertébrés supérieurs n'est pas encore déterminée avec certitude (3). Il se peut que les fluorures figurent parmi ces sels ; du moins, la présence constante du fluor dans le lait plaide en faveur de cette hypothèse.

SILICIUM.

Bien que les travaux de Friedel et Ladenburg aient établi l'existence de composés organiques du silicium analogues à ceux du carbone, la présence de semblables composés dans les organismes n'a pas encore été démontrée, et c'est uniquement à l'état de silice que cet élément a été trouvé jusqu'ici dans les êtres vivants.

Dans la désagrégation des silicates dont il a été question plus haut, une faible partie de la silice est entraînée par les eaux à l'état de silicate de potassium principalement, et offerte par elles au monde végétal. Un grand nombre de plantes, les graminées, les équisétacées en fixent des proportions considérables, mais des cultures artificielles démontrent qu'elles peuvent s'en passer à peu près complètement (4). Par l'intermédiaire des végétaux, la silice passe dans l'organisme des animaux ; l'urine des herbivores en contient toujours en dissolution des quantités appréciables, et la formation de calculs urinaires de silice chez les moutons par exemple n'est pas chose rare. Les cendres des cheveux et des plumes sont toujours assez riches en silice. Celles de l'albumine de l'œuf de poule en contiennent jusqu'à 7 p. 100.

(1) Nicklès, *Comptes rendus*, 1856, t. XLIII, p. 885.

(2) Ce savant a très heureusement modifié le procédé de recherche de Nicklès. Pour tout ce qui concerne la recherche du fluor et sa diffusion dans les organismes, voyez : Tammann, *Zeitsch. analyt. Chem.*, 1885, t. XXIV, p. 328, et *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, 1888, t. XII, p. 322.

(3) En ce qui concerne les végétaux, Tammann cite des essais de Salm-Horstmar, qui a observé qu'en l'absence d'aliments fluorés, les pois et les orges n'arrivent pas à leur développement complet (Salm-Horstmar, *Pogg. Ann.*, 1861, t. CXIV, p. 519).

(4) J. Sachs, *loc. cit.*, p. 271.

POTASSIUM.

On rencontre cet élément d'une manière constante dans toutes les cellules végétales ou animales depuis les organismes les plus simples jusqu'aux êtres les plus élevés dans la série. Les plantes vertes surtout en renferment des quantités considérables, à tel point qu'avant la découverte des grands gisements de Stassfurth, les cendres des végétaux représentaient la source à peu près unique des sels de potassium employés par l'industrie. On verra plus loin que cette richesse en potassium constitue l'une des particularités les plus intéressantes de l'alimentation végétale.

Le potassium pénètre dans les organismes sous la forme de sels. La terre végétale en contient d'une manière constante, mais souvent en proportion insuffisante, comme le démontrent les effets heureux de l'emploi des engrais potassiques en agriculture. Une petite portion de la potasse contenue dans le sol est soluble dans l'eau et immédiatement assimilable. Le reste est à l'état de composés insolubles, de nature minérale ou organique (1) qui constituent une sorte de réserve et qui ne deviennent que lentement disponibles pour la plante.

Même dans les milieux très pauvres en potassium, les plantes ont la remarquable propriété de soutirer cet élément au milieu et de l'accumuler en grandes quantités dans leurs tissus; ce fait est surtout saillant dans la nutrition des plantes aquatiques qui sont toujours riches en potasse, bien que, dans les eaux douces ou dans celles de la mer, elles ne trouvent cette base qu'en petite quantité, à côté de beaucoup de soude, de chaux ou de magnésie. C'est là une preuve manifeste du rôle important que joue cet élément dans la formation et la nutrition des tissus. Du reste, des essais de culture analogues à ceux qui ont été cités à propos de l'acide phosphorique (2) établissent nettement que les sels de potassium sont indispensables à la vie des plantes vertes ou des organismes inférieurs, comme la levure par exemple. Ajoutons que c'est surtout dans les tissus susceptibles de développement que la plante verte fait affluer constamment les réserves de potassium dont elle dispose (3). — Quant aux combinaisons spéciales dans lesquelles la potasse se trouve engagée dans les plantes, on ne peut citer ici que les résultats déjà fort intéressants obtenus par Berthelot et André dans leur étude de la mercuriale annuelle. D'après ces recherches, la potasse doit être distinguée sous trois formes : 1° L'une facilement soluble dans l'eau et transmissible par circulation, diffusion, etc...; 2° l'autre difficilement transmissible par l'eau pure, mais capable de devenir telle par l'action des acides; 3° l'autre enfin plus résistante, mieux fixée dans les tissus et bien plus difficilement déplaçable (4).

Avec les aliments d'origine végétale, les sels de potassium passent successivement dans l'organisme des herbivores, puis dans celui des carnivores qui tous

(1) Berthelot et André, *Ann. de chimie et phys.*, 1888 (6), t. XV, p. 86.
(2) Voyez les expériences de G. Ville, citées à la page 46.
(3) Sachs, *Vorlesungen über Pflanzenphysiologie*, 2e éd., Leipzig, 1887, p. 313.
(4) Berthelot et André, *Ann. de chimie et de phys.* (6), t. XV, p. 106.

deux les fixent principalement dans le tissu musculaire, le tissu nerveux et les globules rouges du sang, probablement à l'état de combinaisons lâches avec les matières albuminoïdes. Le potassium retourne finalement à l'état de sel au milieu minéral.

SODIUM.

Les sels de sodium sont contenus dans les plantes en quantités beaucoup plus faibles que ceux de potassium. Beaucoup de plantes terrestres n'en contiennent que des traces; seules certaines espèces vivant au bord de la mer, les genres *Salsola* et *Salicornia* par exemple, dont les cendres fournissaient avant Leblanc tout le carbonate de sodium employé, font nettement exception à cet égard. Quant aux végétaux inférieurs, il semble qu'on puisse les faire fructifier pour la plupart dans des milieux dépourvus de soude, au moins en quantité appréciable. Chez les animaux, la soude se rencontre surtout dans le plasma sanguin qui en renferme des quantités notables à la fois à l'état de chlorure ou de carbonate; ces deux sels paraissent être indispensables à la constitution du sang, au moins chez les vertébrés supérieurs.

Le sodium est extrêmement abondant à la surface de la terre; il ne peut qu'exceptionnellement faire défaut aux organismes. Il pénètre dans le cycle vital et en ressort à l'état de sel.

CALCIUM ET MAGNÉSIUM.

L'analyse a révélé la présence du calcium dans tous les tissus végétaux ou animaux qui ont été examinés jusqu'à présent à cet égard. Chez les végétaux supérieurs, c'est à la jeune plante que cet élément est surtout favorable. Pourtant son rôle physiologique semble beaucoup moins important que celui de la potasse ou de l'acide phosphorique (1). Quelques végétaux inférieurs comme l'*Aspergillus niger* et peut-être aussi la levure de bière peuvent se passer complètement de chaux (2). Chez les vertébrés, le calcium est particulièrement abondant dans le squelette pour la constitution duquel les sels de chaux sont un élément tout à fait indispensable. On en peut dire autant pour les pièces résistantes qui représentent chez beaucoup d'invertébrés les organes de soutien ou de protection. La quantité de chaux, qui, sous la forme de carbonate, participe de cette manière aux phénomènes de la vie, paraîtra même extrêmement considérable, si l'on réfléchit à l'importance des dépôts calcaires effectués par les êtres vivants au fond de la mer. S'il est vrai, d'autre part, que les grandes formations de carbonate de calcium de l'écorce terrestre ont été faites en grande partie dans l'intérieur ou par l'intermédiaire d'êtres vivants, on arrive à cette conclusion que le calcium a été et est encore à l'heure présente entraîné

(1) *Encyclopédie chimique*, t. X, *Nutrition de la plante*, par M. Dehérain, p. 129.
(2) *Ibid.*, t. IX, 1re section, *Chimie biologique*, par M. Duclaux, p. 203 et 329.

dans le cycle des réactions chimiques de la vie en masses extrêmement considérables.

La chaux est en général très abondante dans les terres et ne fait que rarement défaut aux plantes (1). Par l'alimentatian végétale, elle passe dans l'organisme des herbivores, puis dans celui des carnivores, et est éliminée finalement à l'état de sels minéraux ou organiques.

Le magnésium accompagne ordinairement en petite quantité le calcium dans tous les tissus qui renferment ce dernier métal. Le rôle que joue cet élément dans les phénomènes de la vie est sans doute d'ordre très secondaire. Signalons ici ce fait que le magnésium est nécessaire au développement de l'*Aspergillus niger*, et qu'il ne peut pas, d'après Raulin, être remplacé par le calcium. Le cendres de la levure de bière en contiennent d'une manière constante.

FER.

Le fer participe aux phénomènes de la vie d'une manière très intime et très profonde, surtout chez les organismes supérieurs. Si l'on fait germer une plante verte dans une solution nutritive ne contenant pas de fer, on constate que les feuilles qui se forment restent blanches, et qu'elles ne contiennent pas de granulations chlorophylliennes, mais qu'il suffit d'ajouter un peu de sel de fer au liquide nutritif, ou même simplement de badigeonner les feuilles avec une solution très étendue d'un sel de fer pour provoquer l'apparition de la matière colorante verte (2). Le fer est donc nécessaire à la formation de la chlorophylle, bien que cette dernière, contrairement à l'opinion professée pendant longtemps, ne contienne pas de fer dans sa molécule (3) (A. Gautier).

Le fer est également indispensable aux végétaux sans chlorophylle; c'est du moins ce que Raulin a nettement établi pour l'*Aspergillus*. Les cendres de la levure de bière contiennent également du fer d'une manière constante. Chez les animaux à sang rouge, le fer entre dans la constitution de l'hémoglobine du sang, et il joue à ce titre un rôle capital dans la respiration et le transport de l'oxygène de l'air extérieur jusqu'aux tissus.

Le cycle parcouru par le fer à travers la matière vivante est encore assez obscur. Tous les terrains renferment, à l'état de sesquioxyde, du fer en quantité suffisante pour la nutrition de la plante, et l'on peut admettre qu'en présence des matières organiques en voie de décomposition, le sesquioxyde est réduit à l'état de protoxyde, soluble dans les eaux riches en acide carbonique et absorbable sous cette forme par la plante. Mais ce ne sont là que de pures hypothèses. Une fois absorbé, le fer est engagé dans des combinaisons organiques complexes (probablement de l'ordre des nucléines ou nucléo-albumines) qui, ingérées par les animaux, servent à ceux-ci de matière première pour la fabrication de l'hémoglobine (voy. plus loin, p. 141.)

Quant au mode d'élimination du fer, il est encore assez mal connu. Une cer-

(1) *Sur l'état de la chaux dans la terre et les plantes*, voyez : Berthelot et André, *Annales de chimie et de physique* (6), t. XV, p. 114.

(2) J. Sachs, *loc. cit.*, p. 266.

(3) A. Gautier, *Bull. Soc. chim.*, 1877, t. XXVIII, p. 147.

taine quantité de ce métal quitte l'organisme par la surface intestinale et se retrouve dans les fèces à l'état de sulfure de fer. Une autre portion s'en va par les urines, sous la forme de combinaisons organiques mal étudiées encore, mais que la putréfaction de l'urine décompose sans doute avec séparation finale de sulfure de fer.

MANGANÈSE, ZINC, CUIVRE.

De petites quantités de manganèse accompagnent souvent le fer dans les végétaux et les animaux. On peut en dire autant du zinc, mais aucune signification physiologique ne peut être reconnue à ces métaux. Rappelons pourtant le rôle important joué dans la nutrition de l'*Aspergillus niger*, par le zinc dont la suppression fait tomber la récolte de la plante au dixième de sa valeur primitive, et qui, à une dilution de 1/50.000 dans le liquide nutritif, provoque au contraire une végétation exubérante.

Le cuivre, comme du reste d'autres métaux tels que l'arsenic, le baryum, etc., se trouve également à l'état de traces dans presque tous les tissus vivants. Dans le sang bleu des céphalopodes, ce métal semble jouer le rôle du fer dans l'hémoglobine (1).

Ainsi se présente à nous, ramenée à ses traits principaux, cette circulation de matière et d'énergie qui s'opère à travers le monde des êtres vivants. Pour faire une étude complète des phénomènes chimiques de la vie à la surface du globe, il faudrait donc suivre, pas à pas, à travers le monde végétal et animal, la série des métamorphoses de la matière et des transformations de l'énergie, en établissant pour l'ensemble des êtres vivants la signification de cette succession de réactions dans les divers processus de la vie normale ou pathologique. Mais ce vaste ensemble de phénomènes — que nous résumerions volontiers sous la rubrique de « Chimie biologique », si cette expression n'avait été prise ailleurs dans un sens moins étendu — dépasse le cadre restreint et plus modeste de cet ouvrage. D'ailleurs la chimie des végétaux et celle des microorganismes ont été magistralement exposées dans une autre partie de l'*Encyclopédie*. On se bornera donc ici à une partie seulement du cycle des opérations de la vie, *à la chimie physiologique des animaux.*

La plupart des faits qui vont être rapportés ont trait à l'homme et aux animaux supérieurs. Les connaissances encore très clairsemées que nous possédons relativement aux vertébrés inférieurs et aux invertébrés seront utilisées accessoirement chaque fois qu'elles présenteront quelqu'intérêt de démonstration générale.

L'étude des altérations morbides des tissus et des humeurs de l'organisme, et celle des déviations pathologiques des mutations de matière, etc... suivront chaque fois l'exposé des faits physiologiques correspondants.

(1) L. Frédéricq, *Comptes rendus*, 1878, t. LXXXVII, p. 996.

LIVRE II.

LES ALIMENTS.

CHAPITRE III.

LES ALIMENTS SIMPLES.

§ 1. — GÉNÉRALITÉS.

Laissant de côté toute la première partie du cycle des opérations chimiques de la vie, considérons le courant de matière qui traverse les organismes animaux et, nous restreignant même plus spécialement à l'homme et aux vertébrés supérieurs, examinons la nature et la composition des matériaux à l'aide desquels ces êtres édifient leurs tissus et réparent sans cesse les pertes que subit leur organisme.

On peut réunir ces matériaux sous la dénomination d'aliments, mais en prenant alors ce mot dans un sens très étendu, et en l'appliquant indistinctement à toute substance qui, à un degré et par un mécanisme quelconque sert au développement ou à l'entretien de l'organisme. Telle est la définition très large adoptée par plusieurs physiologistes, et notamment par Voit (1), qui considère l'eau et les sels minéraux comme des aliments aussi importants que l'albumine, par exemple, puisque leur suppression dans l'alimentation conduit aussi sûrement à la mort que la privation d'aliments albuminoïdes. Pourtant une telle extension donnée au sens du mot aliment heurte l'idée que l'on attache à ce mot dans le langage courant. L'eau « ne nourrit pas ». C'est que le vulgaire a cette notion confuse que l'aliment ne sert pas seulement à la réparation matérielle de l'organisme, à cette production d'humeurs et tissus nouveaux qu'il observe, par exemple, chez un convalescent amaigri ou chez un enfant qui se développe. L'aliment est aussi ce qui apporte des « forces ». Ce double aspect de la question : apport de *matière* et apport d'*énergie*, nous allons le retrouver au fond de

(1) C. v. Voit, *Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung* in *Hermann's Handbuch der Physiologie*, t. VI, 1re partie, p. 342-344. Leipzig, 1881. — Duclaux adopte une définition tout aussi large puisqu'il dit : « Est réputé aliment tout ce qui contribue à assurer le bon fonctionnement de l'un quelconque des organes d'un être vivant. » (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1890, p. 750). — Voy. aussi Magendie, *Précis élémentaire de Physiologie*, 4e éd., Paris, 1836, t. II, p. 32.

toute définition ou de toute classification des aliments. Mais auparavant, voyons comment l'idée de l'aliment, considéré en tant qu'individu chimique, s'est scientifiquement constituée (1). On montrera mieux ensuite à quelles difficultés on se heurte lorsqu'on essaye de limiter et de préciser d'une manière plus rigoureuse la définition donnée plus haut, et quelle est la variété des aspects sous lesquels se présente cette notion en apparence si simple.

Les anciens pensaient, avec Hippocrate, Aristote et Galien, que sous l'infinie variété des substances alimentaires d'origine animale ou végétale se trouve caché un seul aliment, une seule matière nutritive. Cette idée se maintint à travers tout le moyen âge sous des formes diverses, et ce n'est guère qu'au siècle dernier que la nécessité d'aliments de nature chimique différente est clairement reconnue. Haller indique quels sont les aliments d'origine végétale ou animale qui fournissent aux herbivores et aux carnivores les parties *mucilagineuses*, *gélatineuses*, *graisseuses*, etc... dont ils ont besoin pour édifier ou entretenir leurs tissus. Avec Lavoisier, tout le mystérieux problème de l'usure organique s'éclaire soudain d'une vive lumière; l'oxygène apporté par la respiration brûle le carbone et l'hydrogène des matériaux du sang, et c'est la digestion qui assure sans cesse l'apport de nouvelles substances combustibles. Mais la nature de ces matériaux et par suite la signification des diverses parties de nos aliments habituels dans le phénomène de la nutrition ne se trouvaient pas mieux précisées.

Peu à peu cependant, grâce aux progrès que fait l'analyse immédiate sous l'impulsion puissante de Chevreul, on sépare des tissus et organes des végétaux et des animaux une foule de principes immédiats, et vers 1830, on désignait comme substances alimentaires fournies par le règne végétal : les sucs acides, les matières muqueuses, le sucre, l'huile grasse, l'albumine, etc., et par le règne animal : la gélatine, la fibrine, l'albumine, la caséine et la graisse.

Un premier essai de classification de toutes ces substances fut tenté par Magendie (2) qui distingua les aliments azotés des aliments non azotés, et par Prout (3) qui eut l'heureuse idée de chercher dans le lait, cette nourriture complète du jeune mammifère, le type de chacune des catégories d'aliments nécessaires à l'entretien de la vie. Il distingua ainsi très nettement les *saccharina* (sucre, amidon, gomme), les *oleosa* (huile, graisses) et les *albuminosa* (matières animales, gluten), et il soutint le premier que l'organisme animal est composé des substances mêmes qui sont contenues dans ses aliments, opinion que Dumas devait développer plus tard dans son *Essai sur la statique chimique des êtres organisés* (p. 40, Paris, 1841). Pourtant la nature particulière de l'aliment *azoté* ou *albuminoïde* était à peine soupçonnée. On pensait encore, vers 1835, que les aliments non azotés peuvent se transformer dans l'organisme en matières albuminoïdes par addition d'azote atmosphérique ou de produits de déchet azotés, et c'est par des suppositions de ce genre que l'on cherchait à expliquer comment un herbivore et un carnivore arrivent à constituer des tissus visiblement si semblables en partant d'aliments en apparence aussi différents que le foin et la viande.

(1) L'historique ci-après est en grande partie extrait de l'ouvrage de Voit que l'on vient de citer.

(2) Magendie, *Précis élémentaire de physiologie*, 4e éd., Paris, 1836. t. II, p. 497.

(3) Prout, *Philos. Transact.*, t. II, p. 355, 1827.

La signification générale des aliments azotés ne fut comprise qu'à la suite des remarquables recherches de Magendie (1) qui ayant nourri des chiens avec des aliments exempts d'azote (sucre de canne, gomme, huile, beurre, etc.), observa que ces animaux périssaient au bout d'une trentaine de jours environ. A la suite de ce travail, Magendie attira l'attention des physiologistes sur la présence de l'azote dans les aliments (riz, maïs, pommes de terre, etc.), que le règne végétal fournit à l'homme et aux animaux. Dans l'intervalle, les recherches de Payen, de Mülder, avaient démontré la présence universelle des matières albuminoïdes dans les tissus des végétaux et des animaux, et l'extrême similitude de toutes ces substances. Mülder, après avoir établi sa théorie de la protéine, conclut que les carnivores et les herbivores se nourrissent des mêmes matières albuminoïdes que ceux-ci trouvent dans les végétaux, ceux-là dans les animaux. A ces matières protéiques s'ajoutent les substances amylacées et les graisses, les premières prédominant dans les aliments végétaux, les autres dans les aliments d'origine animale.

Ces idées prirent une forme définitive dans la doctrine de Liebig, théorie féconde par le grand mouvement de recherches qu'elle provoqua de tous côtés et au service de laquelle le brillant chimiste de Giessen mit pendant près de trente ans toute la variété et l'ingénieuse souplesse de son talent. Selon Liebig, les matières albuminoïdes constituent seules toute la charpente de la matière organisée. Les graisses et les hydrocarbonés sont simplement incorporés à cet agrégat organisé qu'ils imbibent comme une éponge et auquel ils peuvent être soustraits sans qu'il en résulte aucune modification des formes. Par le fait de l'activité vitale, et spécialement du travail musculaire, l'albumine de ce substratum morphologique se désorganise en fournissant ainsi l'énergie nécessaire à la production du travail, et c'est cette perte en albumine organisée qui doit être couverte par les matières albuminoïdes de l'alimentation. Ces dernières représentaient donc pour Liebig l'aliment par excellence, *plastique* en même temps que *dynamogène*, c'est-à-dire apportant à la fois la matière qui répare ou accroît les tissus, et l'énergie qui est dépensée par le fonctionnement et l'usure de ces tissus. Quant aux graisses et aux hydrocarbonés, leur rôle est plutôt secondaire. Ces substances sont brûlées par l'oxygène introduit dans le sang. Ils représentent donc les aliments *thermogènes*.

Cette théorie qui constituait un progrès si considérable a été de proche en proche profondément modifiée. Nous savons aujourd'hui que le travail musculaire consomme d'abord et surtout des substances hydrocarbonées, et secondairement seulement des graisses et des albuminoïdes. D'autre part, c'est dans l'ensemble des réactions de désagrégation des matériaux organiques, et non pas exclusivement dans la combustion des graisses et des hydrocarbonés, que nous plaçons aujourd'hui l'origine de la chaleur animale. Mais le fait capital déjà établi par Magendie et si fortement imposé par Liebig à l'attention des physiologistes, à savoir l'importance spéciale de l'aliment albuminoïde, subsiste pleinement, bien qu'avec une signification différente. Grâce à de nombreuses expériences de nutrition qui rectifient et complètent les premiers essais de Magendie, de Tiedemann

(1) Magendie, *loc. cit.*, p. 498.

et Gmelin, de Macaire et Marcet, etc., il est établi que l'aliment albuminoïde est le seul qui ne puisse être remplacé par aucun autre, tandis que les graisses et les matières hydrocarbonées peuvent se suppléer réciproquement dans des limites très étendues. Toutes ces questions seront longuement traitées dans une autre partie de cet ouvrage, mais il convenait ici, ce semble, pour la claire intelligence de ce qui doit suivre, de conduire, par un court historique, cette question des aliments jusqu'au point où l'ont laissé Liebig et ses successeurs.

Ainsi les substances organiques qui composent nos aliments se répartissent au point de vue chimique en trois catégories : matière albuminoïdes, graisses et substances hydrocarbonées, auxquelles il faut ajouter les matières minérales (eau et sels) qui ont déjà été énumérées incidemment dans un chapitre précédent, et dont il sera tout particulièrement question plus loin. Mais cette classification chimique ne fournit pas une définition de l'aliment, par la raison que toute substance appartenant à l'une de ces trois catégories n'est pas nécessairement alimentaire. Ainsi la gélatine qui a tant de ressemblances chimiques avec l'albumine (1) ne saurait entièrement suppléer celle-ci dans l'alimentation. La gomme qui est un hydrocarboné comme l'amidon n'a pas la valeur nutritive de celui-ci. Enfin les corps gras à point de fusion supérieur à 53° ne sont en général pas assimilables, quelles que soient d'ailleurs leurs analogies chimiques avec les graisses alimentaires (2).

En général, l'analyse chimique ne peut donner, quant à présent du moins, que des indications, des probabilités. Seule l'expérimentation physiologique fournit la démonstration certaine du caractère alimentaire d'une substance. Qu'est-ce à dire, si ce n'est que l'aliment ne peut pas être défini en lui-même, en tant qu'individu appartenant à telle ou telle catégorie chimique, mais seulement par rapport à l'organisme qui l'utilise. Envisageons-le donc à ce dernier point de vue.

Considérés au regard de l'animal, les aliments peuvent être définis et classés d'après le rôle qu'ils remplissent dans l'organisme. A cet égard, une distinction fort nette s'impose tout d'abord entre les aliments organiques d'une part, l'eau et les sels minéraux d'autre part. Ces derniers introduits dans l'organisme prennent dans nos tissus la place de matériaux de même nature entraînés au dehors par le courant d'excrétion, jusqu'au moment où ils sont éliminés à leur tour, mais ils ne sont point pour nous une source d'énergie, par la raison que ces substances sont en état d'indifférence chimique, et qu'elles traversent l'organisme sans éprouver de modification (3). L'observation montre qu'au contraire les aliments organiques subissent toujours, au bout d'un temps variable (4), une

(1) Voy. à ce sujet le dernier travail de Maly, *Mon. f. Chem.*, t. X, p. 26; *Bull. Soc. chim.*, (3), t. III, p. 234.

(2) I. Munk, *Therap. Monatsh.*, mars 1888.

(3) On peut dire cependant qu'une portion de l'eau ingérée n'est pas éliminée en nature; c'est celle qui entre en réaction dans les phénomènes d'hydratation qui ont été signalés dans le précédent chapitre, p. 18.

(4) On verra plus loin que cette restriction est nécessaire à cause des réserves que se créent les organismes (albumine circulante de Voit, réserves de glycogène dans le muscle ou dans la cellule hépatique, de graisses dans le tissu adipeux, etc.).

décomposition profonde, de telle manière qu'il n'apparaissent plus en nature dans les excreta, et l'on n'a déjà montré que ces réactions de décomposition — exothermiques dans leur ensemble — représentent précisément la source d'énergie à laquelle s'alimente la vie (voy. p. 4 et 13).

En se bornant à ce dernier point de vue, on peut restreindre le sens du mot aliments, et ne considérer comme tels que « *les principes qui après absorption se transforment dans notre corps de manière à mettre de l'énergie en liberté* » (Nuel). On élimine ainsi du cadre des aliments proprement dits l'eau, les sels et tous ces adjuvants de notre alimentation (condiments et substances analogues) dont il sera question dans un chapitre subséquent.

Mais il est clair qu'on est logiquement conduit, d'autre-part, à y introduire l'oxygène fourni par la respiration, et qui apporte dans ses affinités chimiques disponibles une source importante d'énergie. Et nous voici conduits — il est curieux de le noter en passant — à conférer la qualité d'aliment à l'un des agents les plus actifs de la désagrégation organique.

La définition ainsi restreinte a-t-elle gagné en précision ? Il est facile de montrer qu'il n'en est rien. Un grand nombre de matières organiques, comme les sels à acides végétaux, malates, citrates, tartrates, sont brûlés dans l'organisme et transformés en carbonates. Mais il n'est pas certain que l'énergie libérée au cours de cette combustion soit utilisable pour l'organisme. L'expérience semble plutôt démontrer le contraire. La chaleur produite par ces réactions est sans doute éliminée au dehors comme au surplus inutile. On en peut dire autant pour un grand nombre d'autres substances que l'organisme transforme en les entraînant dans le courant de ses propres réactions, mais sans retirer de cette transformation aucun profit, à peu près comme il arrive pour « un moulin qui broie à la fois le blé et les grains de sable qui lui arrivent » (Duclaux).

Cette définition présente un autre inconvénient sur lequel Duclaux insiste fort judicieusement : c'est qu'elle fait dépendre la notion d'aliment du mode de pénétration de la substance alimentaire. Le lactose injecté dans les veines d'un chien s'élimine en nature par les urines et comme un corps étranger ; introduit par l'estomac ou par la veine porte, il est brûlé, c'est-à-dire utilisé par l'organisme comme un aliment. Le caractère alimentaire d'une substance dépend donc de la manière dont cette substance est offerte à l'organisme, c'est-à-dire qu'elle dépend de cet ensemble d'appareils et de mécanismes qui sont interposés entre l'aliment tel qu'il est fourni par le monde extérieur et la cellule, véritable foyer des phénomènes de nutrition. C'est donc au regard de la cellule que l'aliment doit être étudié et défini. Mais combien sous ce rapport nos connaissances sont encore rudimentaires et combien sont compliquées les conditions d'une telle recherche chez les organismes supérieurs !

Même dans l'étude des organismes inférieurs, pour lesquels la technique expérimentale apparaît relativement si simple, on est frappé de la variété des aspects sous lesquels peut se présenter le phénomène de la nutrition. En variant l'alimentation de l'aspergillus niger, Duclaux (1) a montré qu'il y avait pour ce vé-

(1) Duclaux, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, t. III, p. 97.

gétal des aliments de croissance, d'âge mûr, de réserve, des aliments de fonction qui ne sont utiles qu'à une certaine période de la vie de la plante et pour certaines de ses cellules. Ainsi le sucre de lait est absolument impropre au développement de la jeune plante, tandis que par la plante adulte ce corps est brûlé comme le saccharose, avec production de tissus nouveaux. De la même manière, l'alcool gêne ou arrête la germination des spores; il donne au contraire comme un coup de fouet à la végétation de la plante adulte, munie d'un mycelium déjà tout formé.

On voit quelles sont les difficultés auxquelles on se heurte quand on essaie, dans l'état actuel de nos connaissances de serrer de plus près le sens du mot aliment. Il n'était pas inutile de constater ces difficultés et d'en indiquer la nature. Au reste, il ne faut pas être trop exigeant à l'endroit des définitions. « La plupart du temps, elles ne peuvent être que des anticipations plus ou moins heureuses ou de simples périphrases. »

A défaut d'une définition précise en même temps que suffisamment compréhensive, on a tenté de divers côtés des classifications des aliments. Ici encore nous retrouvons ce double aspect de la question que nous indiquions au début de ce chapitre, à savoir que nos aliments pris dans leur ensemble représentent pour nous à la fois un apport de matière et un apport d'énergie. Mais ils n'ont pas tous cette double signification, et ce fait fournit, comme on l'a déjà indiqué le principe d'une séparation en deux grandes catégories comprenant d'une part l'eau et les sels minéraux, et d'autre part les aliments proprement dits, tels que les albuminoïdes, les graisses et les hydrocarbonés. On a essayé d'aller plus loin, mais ces tentatives n'ont conduit qu'à des subdivisions d'un caractère factice et tout provisoire. Voici à ce titre d'exemple les principes d'une classification récemment proposée par Bunge (1).

On admet que certains aliments ne représentent pour notre organisme qu'une source d'énergie. Ils ne seraient à aucun degré *plastique*, c'est-à-dire ne participeraient pas à la construction des tissus. Introduits dans l'organisme, ils seraient détruits, soit immédiatement, soit après avoir été accumulés pendant quelque temps sous la forme de réserves simplement *déposées* dans les tissus. Tel serait le rôle des hydrocarbonés qui semblent être la source sinon exclusive du moins prépondérante de l'énergie dépensée par le travail musculaire. Aussi ces matériaux circulent-ils incessamment dans le sang et la lymphe, mais ils ne s'adaptent pas au substratum organisé par lequel ils doivent être consommés. Ceux que l'on trouve déposés à l'état de glycogène dans les cellules du foie par exemple ne représentent que des matériaux momentanément mis en réserve; ils ne font pas partie intégrante du tissu hépatique, pas plus que le charbon, dit Bunge, ne fait partie de la machine à vapeur dans laquelle il a été introduit. Au contraire, les graisses, les albuminoïdes sont pour nous à la fois des matériaux nécessaires à la réparation de nos tissus et une source d'énergie. En partant de ces notions dont il ne se dissimule pas d'ailleurs les imperfections et les lacunes, Bunge classe les aliments en trois catégories :

(1) Bunge, *Lehrbuch der physiol. Chemie*, 2e éd. Leipzig, 1889, p. 45.

1° Aliments qui servent à la fois à la réparation des tissus et à la production de l'énergie (chaleur, travail mécanique) :

Albuminoïdes, graisses;

2° Aliments qui sont uniquement une source d'énergie, mais qui ne servent pas à la réparation des tissus :

Hydrocarbonés, matières gélatineuses, oxygène;

3° Aliments qui ne sont point une source d'énergie, mais qui servent à la réparation des tissus :

Eau, sels minéraux.

Il y aurait plus d'une objection à élever contre cette classification, mais cette discussion viendra mieux lorsque nous étudierons les mutations de matières et la production de la chaleur et de l'énergie chez les êtres vivants. Il suffisait de donner ici quelques notions préliminaires, nécessaires à une étude vraiment fructueuse des aliments. Mais ce qui précède montre suffisamment que la physiologie n'est pas encore en état de fournir à une étude des aliments une classification suffisamment solide. D'ailleurs, il est probable qu'on ne saurait faire rentrer les divers aliments dans des cadres physiologiques absolument rigides, et que leur rôle varie selon l'état de l'organisme qui les utilise. Il faut donc nous borner à les décrire ici dans un ordre plutôt chimique que physiologique. Cet ordre sera le suivant :

I. — ALIMENTS ORGANIQUES.

1° *Albuminoïdes, graisses, hydrocarbonés;*

2° *Autres matériaux alimentaires de nature organique : lécithines, nucléines, combinaisons organiques du fer, etc.*

II. — ALIMENTS MINÉRAUX.

Eau, potasse, soude, chaux, magnésie, oxyde de fer, acide phosphorique, chlore, etc.

On a séparé, on le voit, les aliments de nature organiques en deux groupes; mais cette division est imposée bien plus par l'état de nos connaissances que par la nature même des choses.

Dans le premier groupe figurent ceux d'entre nos aliments de nature organique, albuminoïdes, corps gras, substances hydrocarbonées qui sont le plus abondamment représentés dans notre nourriture habituelle, et dont le rôle nutritif nous apparaît tout d'abord comme prépondérant. Ce sont aussi ceux qui ont été le plus soigneusement étudiés, en particulier au point de vue de la quantité d'énergie qu'ils représentent et du coefficient d'importance relative de chacun d'eux. Presque tout l'effort des expériences sur la nutrition et les mutations de matières en général a porté sur ces trois catégories d'aliments. Ce sont les seules que nous fassions pratiquement entrer en ligne de compte dans nos

calculs en vue de l'établissement d'une ration d'entretien adaptée à telles ou telles conditions physiologiques et dans le choix des aliments complexes (pain, viande, légumes, etc...), dont l'association permettra de réaliser cette ration.

On fera donc tout d'abord l'histoire sommaire de ces trois catégories d'aliments simples, en étudiant leur composition, leur fonction chimique, leurs principaux caractères, et enfin leurs chaleurs de combustion, c'est-à-dire la quantité d'énergie que chacun d'eux apporte à l'organisme.

Après avoir rapidement posé la notion de la ration d'entretien — dont l'étude approfondie sera reprise dans la dernière partie de cet ouvrage — on montrera quelle est la répartition de ces trois sortes d'aliments simples dans les diverses matières alimentaires complexes que nous fournissent le règne végétal et le règne animal.

Un chapitre particulier sera consacré ensuite à l'étude du deuxième groupe d'aliments organiques. Ces substances ne se trouvent dans nos aliments qu'en proportions relativement minimes. Leur rôle dans la nutrition est moins bien connu, et l'analyse qualitative et quantitive des matières alimentaires complexes en ce qui concerne ces composés est souvent à peine ébauchée. Mais selon toute probabilité, les aliments de cette seconde catégorie sont aussi indispensables à la vie que ceux de la précédente.

Un autre chapitre sera consacré à l'alimentation minérale et aux condiments et substances analogues.

Étudions d'abord les aliments organiques du premier groupe, à savoir les albuminoïdes, les hydrates de carbone et les graisses.

§ 2. — LES MATIÈRES ALBUMINOÏDES.

Parmi les matériaux organiques qui constituent les tissus animaux, les matières albuminoïdes représentent la masse la plus considérable. Elles forment la partie essentielle de tout protoplasma cellulaire. Le sang, la lymphe, le lait en contiennent des proportions considérables. Comme ces substances figurent également dans toute cellule végétale, il résulte de là qu'elles ne font défaut dans aucun de nos aliments. L'expérience a montré d'autre part que l'aliment albuminoïde est le seul qui ne puisse être remplacé par aucun autre, et ce fait lui assigne évidemment une place à part dans l'étude de la nutrition. C'est sans doute à cause de ce rôle prépondérant des albuminoïdes dans la chimie des êtres vivants que Mülder a réuni ces corps sous le nom de *matières protéiques* (de προτευω, je suis le premier), expression que l'on substitue parfois à celle de matières albuminoïdes.

On ne fera pas ici une étude chimique complète des matières albuminoïdes. Celles-ci ont été décrites dans une autre partie de l'*Encyclopédie* comme appendice à l'histoire des amides. Pourtant, étant donnée l'importance considérable de ces substances dans tout le mouvement de la nutrition, et de la vie en général, il importe de rappeler ici et de préciser un certain nombre de points de l'histoire de ces composés. D'ailleurs, rien qu'au seul point de vue de la

nomenclature, qui a tant et si souvent varié dans ces dernières années, quelques indications sommaires étaient nécessaires à la claire intelligence de plus d'un chapitre de cet ouvrage. Elles étaient indispensables pour une autre raison : c'est le sens de plus en plus étendu que l'expression de « matière albuminoïde » tend à prendre en chimie depuis quelques années. La notion chimique d'albuminoïde est ainsi devenue bien plus compréhensive que la notion de l'albuminoïde alimentaire. Il importait donc en ce qui concerne plus particulièrement le présent chapitre, de fixer les idées sur ce point.

1. Composition des matières albuminoïdes.

On a réuni sous le nom de *matières albuminoïdes* ou de *matières protéiques* un ensemble de composés qui présentent des analogies plus ou moins grandes avec l'albumine du blanc d'œuf (plus particulièrement de l'œuf de poule). Tous ces corps contiennent du *carbone*, de l'*hydrogène*, de l'*azote*, de l'*oxygène*; beaucoup d'entre eux renferment en outre du *soufre* et quelques-uns, ces derniers en petit nombre, du *phosphore* et du *fer*. Par la calcination, ils abandonnent des cendres formées principalement de phosphates de calcium et de magnésium, accompagnés le plus souvent d'un peu d'oxyde de fer. Il est probable, mais non encore démontré, que ces sels sont, au moins en partie, chimiquement combinés à la matière albuminoïde dont une dialyse même prolongée ne les sépare jamais complètement (1).

La composition centésimale de ces corps (2) oscille en général entre les limites que voici :

Carbone	50,0	55,0	p. 100.
Hydrogène	6,5	7,3	—
Azote	15,0	19,0	—
Soufre (3)	0,4	5,0	—
Oxygène	19,0	24,0	—

Quant aux matières albuminoïdes qui contiennent du phosphore ou du fer, elles en renferment à peu près :

Phosphore	0,4	0,8	p. 100.
Fer	0,33	0,59	—

2. — Propriétés générales des matières albuminoïdes.

Elles sont en général amorphes; quelques-unes cependant se rencontrent dans les tissus végétaux à l'état de cristaux (voy. plus loin, p. 70). Hofmeister (4) a même réussi récemment à faire cristalliser de l'albumine de l'œuf, mais probablement à l'état de combinaison avec des sels alcalins.

Parmi les matières albuminoïdes, les unes sont solubles dans l'eau (albumines,

(1) L'albumine de l'œuf, soumise à une dialyse prolongée, retient toujours de $0^{gr},052$ à $0^{gr},16$ de cendres pour 100^{gr} de matière sèche (Rosenberg, *Vergleichende Untersuchungen*, etc... Thèse, Dorpat, 1883).

(2) Rapportée à la substance supposée privée de cendres.

(3) Cet élément pouvant, comme on l'a dit, faire défaut complètement.

(4) F. Hofmeister, *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 165.

hémoglobines, méthémoglobines, protalbumoses, deutéroalbumoses, peptones...), d'autres sont insolubles (globulines, nucléoalbumines, hétéroalbumose, fibrine...); mais, parmi ces dernières, plusieurs sont dissoutes par les dissolutions faibles de sels neutres (sels des alcalis et des terres alcalines à réaction neutre, tels que le chlorure de sodium, le sulfate d'ammonium, le sulfate de magnésium...).

Toutes les matières albuminoïdes insolubles dans l'eau (la fibrine exceptée) sont dissoutes par les acides et les alcalis étendus, ou par les sels alcalins à réaction alcaline (carbonate de soude, phosphate de soude) et forment avec les acides ou les bases des combinaisons analogues aux sels. Si, par addition d'acide ou d'alcali à une telle solution, on enlève à la matière albuminoïde la base ou l'acide avec laquelle cette matière est combinée, il y a précipitation de la substance protéique, à moins que cette dernière ne puisse être redissoute par le sel formé.

En présence d'un excès d'acide et surtout d'un excès d'alcali et à chaud, les matières albuminoïdes subissent rapidement une transformation chimique.

Toutes ces dissolutions dévient à gauche le plan de la lumière polarisée. Soumises à la dialyse dans des membranes animales, elles ne perdent que peu ou point de matière albuminoïde. Ces substances rentrent donc dans la catégorie des colloïdes de Graham.

A. *Coagulation.*

De cet état de dissolution apparente, les matières albuminoïdes passent facilement à l'état *pecteux* (Graham), c'est-à-dire qu'elles se séparent sous la forme de gelées, de caillots ou de grumeaux plus ou moins compactes. Ce phénomène, qui présente la plus grande analogie avec celui de la coagulation des colloïdes minéraux (silice, alumine colloïdales), se produit sous l'influence d'un certain nombre de facteurs (température, réaction acide du milieu, présence de certains sels) dont l'effet est maximum pour certaines conditions déterminées. La coagulation se produit d'autant plus vite, et le caillot formé est d'autant plus dense que les conditions favorables sont réalisées en plus grand nombre et plus complètement. Les dissolutions les plus concentrées sont celles qui présentent l'état le plus instable. Enfin, le travail de la coagulation n'est pas instantané. Il offre visiblement toute une série d'étapes de nature chimique, qui se traduisent extérieurement par la densité croissante du caillot (1).

La coagulation donne naissance à une matière protéique nouvelle qui, en général, ne peut pas faire retour à l'albuminoïde primitif. Mais il est possible de transformer le caillot en une matière protéique apte de nouveau à la coagulation, et différente de la première. Ainsi de l'albumine de l'œuf, coagulée par la chaleur, ne peut pas revenir à son état primitif. Mais le caillot convenablement traité par les acides étendus fournit une dissolution d'acidalbumine susceptible d'être amenée à coagulation.

(1) Sur la théorie de cette transformation, voyez : Grimaux, *Revue scientifique*, n° du 18 avril 1885; voy. aussi : Rosenberg, *Vergleichende Untersuchengen*, etc... Thèse, Dorpat, 1883, et Kieseritzky, *Die Gerinnung der Faserstoffs*, etc... Thèse, Dorpat, 1882.

B. *Réactions de précipitation.*

Les matières albuminoïdes peuvent être séparées de leur dissolution par voie de *précipitation*, opération qui diffère de l'acte de la coagulation par ce fait que le précipité n'est pas nécessairement un produit de transformation de la matière protéique primitive. Celle-ci peut être *précipitée en nature* et, si l'agent de la précipitation n'a pas agi pendant un temps trop long, le précipité peut repasser en dissolution en reproduisant la solution primitive. (Ex. : précipitation de l'albumine de l'œuf par le sulfate d'ammonium en excès.) Plus souvent il se forme une combinaison insoluble de la matière protéique avec l'agent précipitant (précipitation de l'albumine par le tannin); parfois aussi c'est une nouvelle matière albuminoïde qui se forme sous l'action du réactif et qui se précipite, parce qu'elle est insoluble ou qu'elle forme avec le réactif une combinaison insoluble dans le milieu qui a provoqué la transformation (précipitation de l'albumine de l'œuf par l'acide nitrique à chaud, sous la forme d'acidalbumine nitrique insoluble dans un excès d'acide). Voici les plus importantes parmi ces réactions de précipitation.

Les solutions aqueuses des matières albuminoïdes sont précipitées par l'introduction en excès de certains sels alcalins ou alcalino-terreux (chlorure de sodium, sulfate de magnésium, sulfate d'ammonium, etc.). Elles sont précipitées en outre : 1° par les acides minéraux concentrés et spécialement par les acides azotique et métaphosphorique ; 2° par le mélange de cyanure jaune et d'acide acétique, par l'acide platinocyanhydrique ; 3° par certains acides organiques, surtout en présence de dissolutions salines concentrées (sel marin, sulfate de sodium); 4° par le tannin (en solution acétique); 5° par l'acide phosphotungstique, l'acide phosphomolybdique (en présence d'acides minéraux libres); 6° par l'iodure double de potassium et de mercure ou l'iodure double de potassium et de bismuth (en présence de l'acide chlorhydrique); 7° par un très grand nombre de sels à métaux lourds (par exemple les sels de cuivre, de plomb, d'argent, de mercure, d'urane); 8° par l'alcool (dans une dissolution pas trop appauvrie en sels); 9° par le chloral, l'acide trichloracétique, le phénol, l'acide picrique (en présence d'un acide organique); 10° par l'acide taurocholique.

Quelques remarques sur cette série de réactions se présentent ici.

La précipitation des matières albuminoïdes par l'introduction dans leur solution aqueuse de sels alcalins ou alcalino-terreux en plus ou moins grand excès, a été observée d'abord par Gannal, Denis, Hoppe-Seyler (1) sur quelques matières albuminoïdes du sang ; mais ce n'est que dans ces dernières années que l'on a reconnu le caractère très général de cette action des sels, et que cette étude,

(1) Gannal avait observé dès 1858 la précipitation de la sérum-globuline par le sulfate de magnésium, et après lui Denis signala la précipitation de la sérum-albumine par l'action combinée du sulfate de magnésium et du sulfate de sodium. Cette action de précipitation exercée par les sels neutres (en particulier par NaCl) est surtout nette vis-à-vis des globulines ; aussi Hoppe-Seyler, dans son essai de classification des matières albuminoïdes, fit-il plus tard de cette action du sel marin un signe distinctif de la famille des globulines (Gannal, *Gaz. méd. de Paris*, 1858. — Denis, *Mémoire sur le sang*. Paris, 1859, p. 39 et 184).

étendue à un plus grand nombre de matières protéiques et de sels, a été abordée aussi par son côté quantitatif. Ce sont les globulines qui sont précipitées le plus facilement et par le plus grand nombre de sels. Ainsi par saturation de ses dissolutions aqueuses par le sulfate de magnésium, le nitrate de sodium, l'acétate de sodium, le carbonate de sodium, la sérumglobuline est complètement précipitée. Avec le chlorure de sodium, la précipitation de la sérumglobuline n'est pas totale, tandis qu'elle est complète dans ces conditions pour la substance fibrinogène. Le sulfate d'ammonium est un agent de précipitation très puissant (Méhu) (1). A raison de 23gr p. 100, il assure, dans un sérum sanguin la séparation totale des globulines; à 33gr,6 p. 100, il commence à agir sur les albumines dont la précipitation est terminée à 47gr,2 p. 100 de sel. Par la saturation complète, on obtient la précipitation de toutes les matières albuminoïdes, à l'exception de la peptone (dans le sens que Kühne donne à ce mot), et de la deutéro-albumose (qui est précipitée en partie).

En ce qui concerne les autres réactifs de précipitation énumérés plus haut, on remarquera que la plupart d'entre eux précipitent en même temps les alcaloïdes, d'où le nom de *réactions alcaloïdiques* appliqué souvent à cet ensemble de précipitations. Ces réactions ne présentent pas un égal degré de certitude vis-à-vis de toutes les matières albuminoïdes. D'après Drechsel, les seuls agents dont on puisse dire qu'ils précipitent toutes les matières protéiques, sont le tannin, les acides phosphomolybdique et phosphotungstique et les iodures doubles de potassium et de mercure, ou de potassium et de bismuth, tandis que les autres réactifs n'agissent pas aussi sûrement. Ajoutons que des substances étrangères peuvent exercer une action considérable, surtout quand il s'agit de précipiter des traces de matières albuminoïdes : N. Kowalewski (2) a montré que l'acide métaphosphorique, le mélange de ferrocyanure de potassium et d'acide acétique perdent toute leur sensibilité en présence d'un excès de sulfate de magnésium.

Voici, d'après Hofmeister (3), les dilutions extrêmes pour lesquelles les principaux d'entre ces réactifs donnent encore des indications nettes : acide nitrique concentré, 1 : 20.000; ébullition en présence d'une solution concentrée de sel marin et d'un peu d'acide acétique, 1 : 20.000. Acide acétique et cyanure jaune, 1 : 50.000; la réaction cesse d'être perçue à 1 : 100.000. Tannin, acide phosphotungstique, acide phosphomolybdique, iodure double de potassium et de mercure ou de potassium et de bismuth, 1 : 100,000 — 1 : 200.000 (en solution acide). Les réactions de coloration qui sont décrites plus loin sont, en général, moins sensibles.

D'après Palm, une solution alcoolique d'acétate ferrique que l'on a rendue alcaline par addition d'hydrate ferrique récemment précipité, ajoutée à une solution albumineuse tiède, en sépare les moindres traces de matière protéique. Les solutions alcooliques d'acétate basique de cuivre, d'acétate ou de chlorure de plomb, une solution aqueuse tiède d'hydrate d'oxyde de plomb (surtout en présence de l'alcool), sont également des réactifs très sensibles (4).

(1) Méhu *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1878
(2) Kowalewski, *Maly's Jahresb*, t. XVII, p. 4.
(3) F. Hofmeister, *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 228.
(4) R. Palm, *Zeitsch. f. anal. Chem.*, t. XXVI, p. 35, 1887.

C. *Réaction de coloration* (1).

Les matières albuminoïdes présentent un grand nombre de réactions de coloration.

1° *Réaction du biuret.* — Les solutions d'albumine donnent, avec le sulfate de cuivre, un précipité blanc bleuâtre qui se dissout dans les alcalis ou les carbonates alcalins, avec une belle coloration violette (2); si l'on ajoute d'abord à la solution albumineuse de la soude en excès, et ensuite, goutte à goutte, la solution cuivrique très étendue, en ayant soin de bien agiter chaque fois, la solution devient d'abord rose, puis violette, puis de plus en plus bleue, mais en conservant une pointe de rose. On peut aussi superposer à la solution albumineuse alcaline la solution diluée et presque incolore de sulfate de cuivre. Enfin, lorsque la matière albuminoïde est coagulée, on la fait séjourner dans la solution cuivrique, on éloigne ensuite l'excès de cette solution et on traite la masse par de la soude étendue; il se produit une belle coloration bleue (Brücke).

2° *Réaction de Millon.* — Le nitrate mercureux (réactif de Millon) colore les matières albuminoïdes en rose ou en rouge lorsqu'on fait bouillir pendant quelques instants. On peut aussi traiter à chaud la solution albumineuse par une quantité assez considérable d'une solution de nitrate mercurique, puis ajouter une solution de nitrite de potasse et faire chauffer à nouveau. Le précipité, souvent aussi le liquide, prennent une belle coloration rouge. En présence d'une grande quantité de chlorures qui transforment le nitrate et le nitrite de mercure en chlorure mercurique, la réaction peut faire complètement défaut (3).

3° *Réaction de la xanthoproteine.* — Si l'on traite un peu d'une solution albumineuse par de l'acide nitrique concentré et que l'on chauffe, le liquide se colore en jaune citron, en même temps que le précipité formé se dissout ou non entièrement. Les albumoses et la peptone donnent cette réaction déjà à froid. Si l'on sursature par un alcali, la coloration jaune devient plus intense avec une teinte brunâtre (4).

4° *Réactions du furfurol.* — Les matières albuminoïdes (5), distillées avec de l'acide sulfurique fournissent un liquide qui contient du furfurol (6). D'autres acides provoquent également la production de cette substance aux dépens des albuminoïdes. Il n'est pas besoin de séparer le furfurol par distillation pour le caractériser à part par ses réactions de coloration, car les matières albuminoïdes elles-mêmes donnent avec le furfurol des combinaisons colorées qui peuvent servir à caractériser les matières protéiques. Dans ces réactions, on peut engendrer le furfurol, ou bien aux dépens de l'albumine elle-même, ou bien aux dépens d'un autre corps (sucre) que l'opérateur ajoute lui-même à la solution. On obtient ainsi une série de réactions colorées.

(1) Le lecteur trouvera une bibliographie complète de cette question dans l'excellent ouvrage de Neubauer et Vogel (*Analyse des Harns*, 9e éd., par Huppert et Thomas, Wiesbaden, 1890, p. 256), auquel nous empruntons la plupart des indications qui suivent.

(2) F. Rose, *Pogg. Ann.*, t. XXVIII, p. 132, 1883.

(3) Salkowski, *Virchow's Arch.*, t. LXXXI, p. 552.

(4) L'ammoniaque ne peut servir ici que si, traitée par l'acide nitrique, elle reste complètement incolore.

(5) La gélatine ne donne pas cette réaction.

(6) L. v. Udransky, *Zeit. physiol. Chem.*, t. XII, p. 392.

a) Seegen a montré que les *réactions de Molisch*, pour la recherche du sucre (réactions dues au furfurol), s'obtiennent également avec les matières albuminoïdes exemptes de sucre (1).

On ajoute, d'après Molisch (2), à $0^{cc},5$ ou 1^{cc} de la solution albumineuse, deux gouttes d'une solution alcoolique d'α-naphtol à 15-20 p. 100, et ensuite, quatre volumes d'acide sulfurique concentré; on obtient après mélange une solution rouge grenat ou violette. Le liquide, étendu d'eau, abandonne des flocons violets (bruns pour la fibrine) que l'acide chlorhydrique concentré redissout avec une belle coloration violette. Si l'on substitue le thymol au naphtol, on obtient, avec la plupart des albuminoïdes, des solutions rouges dont la dilution sépare des précipités d'un jaune ou d'un brun sale (rouges pour la peptone) et qui sont tous dissous par l'acide chlorhydrique avec des colorations carmin ou rouge violacé.

b) La *réaction de Max Schultze* (3) rentre dans la même catégorie : elle consiste à ajouter à une dissolution d'albumine dans de l'acide sulfurique moyennement concentré quelques gouttes d'une solution étendue de sucre de canne. Le liquide chauffé à 60° prend une belle coloration rouge bleu. Le maintien de la température à 60° est capital pour la réussite de la réaction.

c) *La réaction d'Adamkiewicz* (4) consiste à dissoudre l'albumine dans de l'acide acétique glacial et à ajouter de l'acide sulfurique concentré. Il se produit une belle coloration violette avec une légère fluorescence verte. Pour des concentrations convenables, le spectre de la solution présente, comme celui de l'urobiline, une bande d'absorption entre *b* et F, et en outre, d'après Krukenberg, une bande entre D et E. D'après cet auteur, la réaction réussit avec tous les albuminoïdes, sauf avec la gélatine et ses dérivés. Il vaut mieux, suivant Hammarsten, chauffer jusqu'à ébullition une petite quantité de la solution albumineuse ou de l'albuminoïde solide avec un mélange de 1 volume d'acide sulfurique concentré et de 2 volumes d'acide acétique glacial. La coloration violette se produit mieux ainsi qu'à la température ordinaire. D'après Wurster, elle est le plus nette quand on ajoute quelques grains de chlorure de sodium.

On peut aussi, d'après Posner, superposer dans un tube la solution acétique de l'albumine et l'acide sulfurique concentré. La coloration de l'anneau violet qui se produit à la limite de séparation est plus intense ainsi que lorsque l'on mélange les liquides (5).

d) Les matières albuminoïdes bouillies avec de l'acide chlorhydrique concentré donnent une belle coloration bleue (*réaction de Caventou*). La réaction

(1) Seegen, *Centralblatt, f. d. med. Wissench.* 1886, p. 802.

(2) H. Molisch, *Mon. f. Chem.*, t VII, p. 198.

(3) M. Schultze, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. LXXI, p. 283.

(4) Adamkiewicz, *Pflüger's Arch.*, t. IX, p. 156, 1874; *Deutsch. chem. Ges.*, t. VIII, p. 161, 1875; *Centralblatt f. d. med. Wissensch.* 1875, p. 856; *Arch. f. exp. Path.*, t. III, p. 423; *Zeitsch. f. analyt. Chem.*, t. XV, p. 467. — Krukenberg, *Chem. Unters*, t. I, p. 100, 1886. — O. Hammarsten, *Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 389, 1885. — C. Wurster, *Centralblatt f. Physiol.* 1887, p. 193. — Posner, *Virchow's Arch.*, t. CIV, p. 503, 1886.

(5) Palm (*Zeit. f. analyt. Chem.*, t. XXVI, p. 36, 1887) indique que la réaction d'Adamkiewicz se produit aussi avec les acides biliaires, l'acide oléique, l'alcool amylique. Ce fait n'est explicable qu'en admettant la présence d'un peu de furfurol dans l'acide acétique employé, ou dans l'alcool amylique.

est très belle lorsqu'on a soin d'épuiser d'abord la matière albuminoïde avec de l'alcool chaud, puis avec de l'éther (1), et en chauffant ensuite avec de l'acide chlorhydrique fumant, ou bien en faisant couler l'acide chaud sur les parcelles albumineuses placées sur un fond blanc. Il est préférable, d'après Wurster (*loc. cit.*), de remplacer l'acide chlorhydrique fumant par un mélange d'acide chlorhydrique ordinaire avec le dixième ou le cinquième de son volume d'acide sulfurique concentré. La réaction réussit avec la plupart des matières albuminoïdes, sauf avec la chondrine, la kératine et avec la peptone soluble dans les solutions saturées de sulfate d'ammoniaque (2) (voy. p. 85).

5° *Diazo-réaction de Petri* (3). — Une solution albumineuse additionnée d'acide diazobenzolsulfonique prend une faible coloration jaune; après sursaturation par un alcali fixe, le liquide devient, suivant la concentration, jaune orangé ou brun rouge, avec une mousse rouge. Avec l'ammoniaque, la coloration est également très intense, mais d'un jaune pur; additionné de poudre de zinc ou d'amalgame de sodium, ce liquide rouge brun prend, au contact de l'air, une belle couleur rouge de fuschine; neutralisé il devient jaune, puis de nouveau rouge en présence d'un excès d'acide minéral, mais avec une nuance différente. Les acides organiques ne donnent pas cette dernière coloration; l'ammoniaque ne colore la solution qu'en jaune, tandis qu'en présence des alcalis fixes elle redevient de nouveau rouge de fuschine.

6° Une solution albumineuse chauffée avec un peu de quinone sèche prend une coloration rouge rubis prononcée; au bout d'un certain temps le liquide devient brun (Wurster) (4).

7° Si l'on ajoute, d'après Reichl (5), à une solution albumineuse deux ou trois gouttes d'une solution alcoolique d'aldéhyde benzoïque, puis une quantité assez considérable d'acide sulfurique étendu de son volume d'eau, et enfin une goutte d'une dissolution de sulfate ferrique, il se produit au bout d'un certain temps à froid, et immédiatement à chaud une coloration bleu foncé. Lorsqu'on opère avec des albuminoïdes solides et que ceux-ci ne se sont point dissous dans l'acide, ils prennent cette même coloration en masse. Cette réaction n'a été vérifiée jusqu'à présent qu'avec l'albumine de l'œuf et du sérum, la caséine, la fibrine, la laine et quelques albuminoïdes végétaux. La réaction est belle, mais peu sensible.

8° *Réaction de Fröhde* (6). — De l'albumine solide traitée par une solution sulfurique d'acide molybdique prend une belle coloration bleu foncé.

9° Si l'on additionne de sulfate de fer une dissolution d'albumine ou d'un dérivé de cette dernière contenant encore de l'azote et du soufre, et qu'on superpose ce mélange à de l'acide sulfurique concentré, qu'on l'additionne ensuite d'un peu d'acide nitrique, il se produit, en sus de l'anneau brun connu, des zones rouge sang (Michailow) (7).

(1) Liebermann, *Centralb. f. d. med. Wissensch.* 1887, p. 321 et 450.
(2) Le Nobel, *ibid.*, p. 625.
(3) Petri, *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. VIII, p. 294.
(4) Wurster, *Centralblatt f. Physiol.*, 1887, p. 195.
(5) C. Reichl, *Mon. f. Chem.*, t. X, p. 317, 1889.
(6) Fröhde, *Zeit. f. analyt. Chem.*, t. VII, p. 266.
(7) W. Michailow, *Deutsch. chem. Ges.*, t. XVII, Ref., p. 450.

10° Une solution d'albumine acidulée par de l'acide formique, puis additionnée goutte à goutte d'une dissolution de chlorure d'or, se colore à chaud d'abord en rose, puis en pourpre; puis, par une addition nouvelle de chlorure d'or, en bleu. Finalement il se produit un précipité bleu floconneux; la coloration rouge seule est caractéristique des matières albuminoïdes, car un grand nombre de substances (glucose, glycogène, amidon, leucine, tyrosine, acide urique, créatinine, urée, etc.), donnent également les colorations bleue et violette. La gélatine pure donne une coloration brun rouge dichroïque; la guanine, une belle coloration pourpre, mais qui présente ce signe distinctif de passer au jaune orangé sous l'influence des alcalis fixes. La réaction est très sensible : le chlorure de sodium, l'urée, l'acide urique, le glucose, n'en retardent l'apparition qu'en masse considérable. Il faut ajouter alors de plus grandes quantités d'acide formique et de chlorure d'or (Axenfeld) (1).

3. Poids moléculaire et constitution des matières albuminoïdes.

A. *Poids moléculaire.*

En tenant compte de la composition de l'albuminate obtenu par l'action à froid de la potasse sur les solutions concentrées d'albumine, et de la composition des sels métalliques correspondants, Lieberkühn (2) avait admis pour l'albumine de l'œuf la formule

$$C^{72}H^{112}Az^{18}O^{22}S = 1612$$

Mais rien ne prouve que cette expression ne doive pas être doublée ou triplée. L'analyse des précipités que donne le platinocyanure de potassium, proposée par Schwartzenbach, ne conduisit pas à de meilleurs résultats, ainsi que le démontrèrent Fuchs et Diakonow (3). Toutes ces combinaisons, en effet, sont amorphes et se prêtent mal à la séparation et à l'étude d'individus chimiques bien définis. Pourtant il semble que Harnack et Lœw aient réussi à préparer avec l'albumine de l'œuf des combinaisons métalliques amorphes pures et bien définies. En traitant des dissolutions neutres d'albumine de l'œuf de concentrations variables par un sel de cuivre soluble, Harnack a obtenu, dans une série de 18 préparations, deux sortes de combinaisons cuivriques, contenant les unes 1,35 p. 100 et les autres 2,64 p. 100 de cuivre en moyenne, et dont l'analyse élémentaire le conduisit aux deux formules que voici :

$$C^{204}H^{320}Az^{52}O^{66}S^2Cu$$

et

$$C^{204}H^{318}Az^{52}O^{66}S^2Cu^2,$$

ce qui donne pour l'albumine de l'œuf la formule (4) :

$$C^{204}H^{322}Az^{52}O^{66}S^2 = 4618.$$

(1) D. Axenfeld, *Centralblatt f. d. med. Wissensch.* 1885, p. 209.
(2) Lieberkühn, *Müller's Arch.*, 1848, p. 26 et *Pogg. Ann.*, LXXXVI, p. 117 et 298, 1852.
(3) Fuchs, *Ann. Chem. u. Pharm.*, CLI, p. 372. — Diakonow, in *Hoppe-Seyler's Med. Chem. Untersuch.* Tübingen, 1886, II, p. 228. — Commaille, *Moniteur scientifique*, octobre 1866.
(4) E. Harnack, *Zeit. physiol. Chem.*, t. V, p. 198; *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 20.

Lœw (1) a obtenu de la même manière deux sortes de combinaisons argentiques de l'albumine de l'œuf renfermant en moyenne les unes 2,28 p. 100 et les autres 4,3 p. 100 d'argent, soit donc, comme pour les combinaisons cuivriques, sensiblement le double. La teneur en argent, calculée d'après les chiffres de Harnack, serait respectivement de 2,3 p. 100 et de 4,5 p. 100, et cette concordance permet d'admettre que les produits analysés par ces deux observateurs sont réellement des espèces chimiques et, conséquemment, que la formule de Lieberkühn doit être au moins triplée.

Des résultats présentant encore de meilleures garanties d'exactitude ont été obtenus par l'analyse de matières albuminoïdes *cristallisées*. Dans les tubercules et les graines d'un grand nombre de plantes, on trouve des grains microscopiques ayant l'aspect de cristaux incomplètement développés (*cristalloïdes* ou *cristaux d'aleurone*). Dans le jaune d'œuf d'un grand nombre d'oiseux, on trouve des paillettes cristallines d'aspect analogue. Ces cristaux, qui sont constitués par des matières albuminoïdes appartenant à la classe des *globulines* (voy. plus loin), ont pu être soumis par divers procédés à des recristallisations successives en présence de bases telles que la magnésie, la baryte, la soude, et l'on a obtenu ainsi et soumis à l'analyse des combinaisons bien définies. C'est ainsi que Schmiedeberg (2), Drechsel (3), Grübler (4) ont étudié des combinaisons cristallisées des globulines de la noix de Para et des graines de courges, avec la chaux, la baryte et surtout avec la magnésie et la soude. Schmiedeberg et Drechsel ont trouvé dans la combinaison magnésienne de la globuline de la noix de Para respectivement 1,40 et 1,43 p. 100 de magnésie (MgO), et dans la combinaison sodique 3,98 p. 100 de Na^2O (Drechsel).

Ce résultat conduit aux deux poids moléculaires de 2817 (ou 2757) d'une part, et de 1496 qui sont sensiblement doubles l'un de l'autre. Bunge insiste ici très justement d'abord sur la nécessité d'opérer sur des quantités de matière albuminoïde plus fortes (5) et en second lieu sur l'importance considérable que présenteraient des dosages simultanés de soufre et de la base combinée. Mais on sait combien est pénible le dosage de si petites quantités de soufre dans des matières organiques complexes dont la destruction complète ne s'obtient que par addition de grandes quantités des mélanges salins oxydants habituellement employés. La séparation et la purification du sulfate de baryte formé s'en trouve considérablement gênée. Il est probable que la combustion dans la bombe calorimétrique par le procédé de Berthelot rendrait ici de grands services.

Quoi qu'il en soit, on peut déduire des analyses de Grübler la formule minima que voici, pour les globulines de la semence de courge :

$$C^{292}H^{481}Az^{90}O^{83}S^2 = 6637$$

(1) O. Lœw, *Pflüger's Arch.*, t. XXXI, p. 298; *Maly's Jahresb.*, t. XIII, p. 25. — Pour les autres combinaisons métalliques de l'albumine, voyez : R.-H. Chittenden et H. White-House. *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 11.

(2) Schmiedeberg, *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 205, 1877.

(3) Drechsel, *Journ. f. prakt. Chem.*, nouvelle série, t. XIX, p. 331, 1879.

(4) Grübler, *Ibid.*, t. XXIII, p. 97, 1881.

(5) Bunge, *Lehrbuch. d. physiol. Chem.* Leipzig, 1889, p. 52. — La quantité absolue de magnésie pesée ne s'élevait qu'à 0,0050 et 0,0065.

Enfin l'étude de diverses oxyhémoglobines a conduit aussi à des données précieuses sur la grandeur du poids moléculaire des albumines. On sait que ces matières colorantes que leur facile cristallisation chez certaines espèces animales permet d'obtenir à un grand état de pureté, se dédoublent sous l'influence des acides ou des alcalis en hématine et en une matière albuminoïde rentrant dans le groupe des globulines. La formule de l'hématine est connue depuis longtemps. D'autre part, les analyses récentes faites par Zinoffsky et par Jacque, montrent que, pour un atome de fer, l'oxyhémoglobine de cheval contient deux atomes et celle du chien trois atomes de soufre. En tenant compte de ce fait et des autres données de l'analyse élémentaire, on trouve pour ces deux hémoglobines les formules que voici :

Cheval. . . . . $C^{712}H^{1130}Az^{214}O^{245}FeS^2$
Chien . . . . $C^{758}H^{1203}Az^{195}O^{218}FeS^3$

En retranchant de chacune de ces deux formules, celle de l'hématine $C^{32}H^{32}Az^4O^4Fe$, il vient pour la matière albuminoïde dérivée de ces deux oxyhémoglobines les deux expressions :

$$C^{680}H^{1098}Az^{210}O^{241}S^2 = 16218$$
$$C^{726}H^{1171}Az^{191}O^{214}S^3 = 16077$$

Ajoutons que M. Schützenberger a déduit de l'analyse des produits de dédoublement de l'albumine de l'œuf sous l'action de l'hydrate de baryte (1) l'expression suivante :

$$C^{240}H^{392}Az^{65}O^{75}S^3 = 5478$$

et que Gautier, s'appuyant sur la formation constante d'une molécule de tyrosine et d'hydrogène libre, dans le dédoublement par hydratation de l'albumine (l'opération se faisant dans un autoclave en cuivre qui ne peut décomposer l'eau) admet qu'on ne saurait adopter de formule plus simple que :

$$C^{250}H^{409}Az^{67}O^{81}S^3 = 5739$$

Ces résultats montrent que les diverses matières albuminoïdes ont probablement un poids moléculaire fort différent, mais que pour toutes l'édifice moléculaire est un des plus élevés que nous connaissions.

On prévoit dès à présent quelle peut être la variété des réactions de dédoublement auxquelles se prête un assemblage aussi complexe, lorsque dans l'organisme sain ou malade cette colossale molécule se désagrège peu à peu par le jeu de l'activité vitale, et l'on comprend la place prépondérante qu'occupe dans l'étude de la nutrition et de la désassimilation toute l'histoire des mutations de matière des albuminoïdes.

On verra dans un instant combien plus simples apparaissent les molécules des deux autres principes immédiats, les corps gras et les hydrates de carbone, qui sont étudiés dans ce chapitre.

B. *Constitution des matières albuminoïdes.*

Malgré des recherches multiples et dont quelques-unes ont conduit à des

(1) Schützenberger, *Ann. de chim. et de phys.*, (5), t. XVI, p. 289.

résultats du plus haut intérêt, la constitution des matières albuminoïdes n'est pas encore établie avec certitude. Pourtant l'étude d'un certain nombre de réactions de décomposition (1) et principalement celle du dédoublement des matières protéiques sous l'influence de l'hydrate de baryte, poursuivie depuis plus de quinze ans par Schützenberger, permettent certaines inductions sur la structure générale de ces substances. Voici comment Schützenberger (2) résume aujourd'hui les conséquences les plus importantes de ses travaux :

1° La matière protéique en s'hydratant sous l'influence de la baryte à une température supérieure à 100°, utilise *à peu de chose près* autant de molécules d'eau, H^2O, qu'elle contient d'atomes d'azote.

2° Une fraction de l'azote total, fraction variant avec la nature de la substance employée de 1/4 à 1/5, se sépare sous la forme d'ammoniaque.

On constate en même temps la mise en liberté d'acides oxalique et carbonique en proportions telles que pour deux molécules, $2AzH^3$, d'ammoniaque libre, on trouve une molécule d'acide bibasique (CO^2 et $C^2H^2O^4$) (3).

3° Les autres termes de la décomposition sont tous des corps amidés. La composition élémentaire de leur mélange répond assez exactement à une expression de la forme $C^aH^{2a}Az^2O^4$, avec un léger excès d'oxygène.

4° Ce mélange est formé de deux séries de termes : les uns, de la forme $C^bH^{2b+1}AzO^2$ ($n = 2, 3, 4, 5, 6$) sont les dérivés amidés (*leucines*) des acides gras $C^nH^{2n}O^2$, que l'on peut obtenir synthétiquement par l'action des dérivés chlorés des acides gras sur l'ammoniaque; les autres, de la forme $C^cH^{2c-1}AzO^2$ ($c = 4, 5$), peuvent être envisagés comme les anhydrides, $C^nH^{2n-1}AzO^2$, des oxyacides amidés $C^nH^{2n+1}AzO^3$.

Schützenberger a réalisé la synthèse de composés de la forme $C^nH^{2n-1}AzO^2$ (*leucéines*), offrant les mêmes caractères que ceux obtenus par l'hydratation des matières protéiques, par l'action des bromures éthyléniques sur les combinaisons zinciques des acides gras amidés $C^nH^{2n+1}AzO^2$.

Une matière protéique, telle que l'albumine, peut finalement être envisagée *dans ses grandes lignes* comme formée de :

$$\underbrace{C^2H^2O^4}_{\text{Ac. oxalique.}} + 2AzH^3 + \underbrace{3(C^mH^{2m+1}AzO^2) + 3(C^nH^{2n-1}AzO^2)}_{\text{ou } C^qH^{2q}Az^6O^{12}[q=3(m+n)]} - 8H^2O$$
$$= C^{q+2}H^{2q-8}Az^8O^8.$$

En posant $q = 28$, la formule précédente conduit à des nombres qui se rapprochent beaucoup de ceux que donne l'analyse élémentaire de l'albumine.

Il est bien entendu qu'il ne s'agit pas ici d'une formule moléculaire.

Tels sont les résultats généraux les plus importants (4) fournis par cet ordre de recherches. Ajoutons que Schützenberger (5), en partant de ces données

(1) Voyez *Encyclopédie chimique*, t. VIII, 7e fascicule, *Amides*, p. 1467.

(2) Schützenberger, *Comptes rendus*, t. CXII, p. 198.

(3) Par conséquent dans les proportions nécessaires pour former de l'urée et de l'oxamide.

(4) Pour de plus amples détails, voyez : *Encyclopédie chimique*, t. VIII, 7e fascicule, *Amides*, p. 1474.

(5) Schützenberger, *Comptes rendus*, t. CXII, p. 198.

analytiques, a fait quelques tentatives de synthèse (1) en déshydratant, à 125°, à l'aide de l'anhydride phosphorique, un mélange d'acides amidés ($C^m H^{2m+1} Az O^2$ et $C^n H^{2n-1} Az O^2$), additionné de 10 p. 100 environ d'urée.

Il a obtenu ainsi, par soudure de l'urée aux acides amidés, un produit amorphe, soluble dans l'eau, précipitable par l'alcool en grumeaux blancs caséeux et qui présente de grandes analogies de caractères avec les peptones. Il donne la réaction du biuret avec la potasse et le sulfate de cuivre, est précipité par le tannin, l'acide picrique, le sublimé, le biiodure de potassium, l'iodomercurate de potassium, l'acide phosphotungstique en présence de l'acide chlorhydrique, etc. Il n'est pas précipité, au moins à froid, par le cyanure jaune en présence de l'acide acétique. Calciné, il dégage l'odeur caractéristique des matières animales brûlées.

L'étude des produits de décomposition des matières albuminoïdes a montré que les substances protéiques les plus diverses, même celles qui semblent s'éloigner le plus du type extérieur offert par l'albumine de l'œuf, se comportent sensiblement de la même manière. Sous l'action des alcalis, on voit toujours apparaître, sauf quelques variantes, de l'acide carbonique, de l'ammoniaque, de l'acide oxalique et des acides amidés, et l'on a été conduit ainsi à étendre la dénomination de matière protéique à toutes les substances qui présentent ce mode et ces produits de décomposition, malgré les variations que l'on observe par exemple dans l'importance relative et même dans la nature des acides amidés formés. La notion d'albuminoïde — ce mot étant pris ici dans son sens le plus large — va donc s'étendant bien au delà des limites assez étroites qu'on lui avait assignées il y a une vingtaine d'années, puisqu'ainsi définie cette dénomination s'applique aussi bien à l'albumine de l'œuf qu'à la kératine, la spongine ou la conchioline. On reviendra sur ce point dans un instant.

3. Classification des matières albuminoïdes.

Cette extension donnée au sens du mot albuminoïde rendrait plus utile encore qu'autrefois une bonne classification de ces substances. Mais les travaux que nous venons de rappeler brièvement ne sauraient fournir encore les éléments d'une classification *rationnelle*, c'est-à-dire uniquement fondée sur la nature des produits de dédoublement, et par conséquent sur la connaissance de la constitution des matières albuminoïdes. C'est à peine si la considération de ces produits de décomposition fournit matière à une séparation en quelques grandes familles nettement différenciées. Drechsel (2) avait attaché une grande impor-

(1) Voyez dans le fascicule consacré aux *Amides* (p. 1465), la relation d'essais du même genre faits par Grimaux et les observations de A. Gautier. — Dans cette discussion de l'équation générale de décomposition des albuminoïdes, Schützenberger s'est préoccupé surtout de la forme générale de la molécule et n'a pas fait entrer en ligne de compte des produits accessoires par leur masse comme la tyrosine, si intéressante cependant à cause du noyau aromatique qu'elle contient. C'est ce noyau benzénique des albuminoïdes qui est, au moins en partie, l'origine des corps cyliques, phénol, indol, skatol, etc..., qui apparaissent dans l'organisme aux cours des mutations de matière. Gautier insiste avec raison sur la présence dans la molécule des albuminoïdes d'un noyau appartenant à une série cyclique hexagonale (voy. *Amides*, t. II, p. 1466).

(2) Drechsel, *Ladenburg's Handwörterbuch der Chemie*. Breslau, 1885, t. III, p. 549.

tance à la présence ou à l'absence parmi ces produits d'un acide amidé aromatique, la tyrosine, ou plus généralement d'un corps aromatique (tyrosine, indol, phénol, etc.) et, en partant de ce caractère, il avait institué pour les matières protéiques animales deux grands groupes :

I. *Substances dont la décomposition fournit des produits aromatiques :* 1° albumines; 2° globulines; 3° fibrines; 4° matières albuminoïdes coagulées; 5° substances amyloïdes; 6° acidalbumines; 7° alcali-albumines; 8° albumoses ou propeptones; 9° peptones; 10° protéides; 11° albumoïdes.

II. *Substances dont la décomposition ne fournit pas de produits aromatiques :* 1° gélatine et substances analogues; 2° spongine et substances analogues.

Mais depuis les récents travaux de Maly (1) sur l'albumine et la gélatine, une semblable distinction ne peut plus être maintenue. D'une part, si la gélatine ne fournit pas, à la vérité, de tyrosine parmi ses produits de décomposition, elle donne par contre de l'acide benzoïque; d'autre part, l'acide oxyprotéine-sulfurique de Maly, bien qu'il soit encore *une albumine complète*, enrichie simplement par l'action du permanganate du potassium de quelques centièmes d'oxygène, mais aucunement dédoublée, se comporte comme la gélatine, puisque, décomposé par la baryte, il ne cède son groupe aromatique que sous la forme d'acide benzoïque et non pas à l'état de tyrosine. La division établie par Drechsel n'est donc plus justifiée aujourd'hui, et finalement on en est toujours réduit à classer les matières protéiques d'après des caractères surtout extérieurs, tels que la solubilité dans l'eau ou les dissolutions salines, la coagulation par la chaleur, etc. Seuls, quelques groupes de matières albuminoïdes, comme les protéides, par exemple, sont marqués par un caractère chimique d'ordre plus intime.

En tenant compte de ces caractères, on est conduit à diviser les matières protéiques d'origine animale en douze ou treize groupes que voici :

1° **Albumines.** — Substances solubles dans l'eau sans le concours d'une base d'un sel neutre ou alcalin, et coagulables par la chaleur :

Albumine de l'œuf.

Sérum-albumine.

2° **Globulines.** — Substances insolubles dans l'eau, mais solubles dans les dissolutions des sels neutres (chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure d'ammonium, sulfate de magnésium); coagulables par la chaleur :

Vitelline.

Myosine.

Sérum-globuline (para-globuline, sérum-caséine, substance fibrinoplastique).

Substance fibrinogène.

3° **Fibrines.** — Insolubles dans l'eau; gonflées par les dissolutions des sels neutres et surtout par les acides étendus; coagulées par l'eau bouillante :

Fibrines du sang des diverses espèces animales.

4° **Matières albuminoïdes coagulées.** — Insolubles dans l'eau et dans les dissolutions salines; médiocrement gonflées par ces dernières ou par les acides étendus; non colorées par l'iode.

(1) Maly, *Mon. f. Chem.* t. X, p. 26; *Bull. Soc. chim*, (3), t. III, p. 234.

5° **Substances amyloïdes.** — Insolubles dans l'eau, dans les dissolutions salines, dans les acides et les alcalis étendus ; colorables par l'iode en rouge brun ou en violet.

6° **Acidalbumines.** — Insolubles dans l'eau, dans les dissolutions salines étendues, dans l'alcool froid ou chaud. Fraîchement précipitées, elles sont facilement dissoutes par les acides ou les alcalis étendus; mélangées avec du carbonate de calcium délayé dans de l'eau, elles restent insolubles.

7° **Alcali-albumines.** — Très peu solubles dans l'eau ou les dissolutions salines, un peu solubles dans l'alcool chaud. Délayées dans de l'eau avec du carbonate de calcium, elles se dissolvent en chassant l'acide carbonique.

8° **Albumoses ou propeptones.** — Elles ressemblent en général aux acidalbumines. Elles sont solubles dans les dissolutions étendues de sel marin; l'acide nitrique les précipite à froid, mais le précipité se redissout à chaud.

9° **Peptones.** — Très solubles dans l'eau, non coagulables par la chaleur. L'acide acétique et le cyanure jaune, le sel marin en excès en présence d'un acide, l'acide nitrique, l'ébullition avec l'acétate ferrique ne les précipitent pas.

10° **Protéides.** — Substances pouvant être dédoublées en une matière albuminoïde et en d'autres substances de nature non protéique (matière colorante, hydrate de carbone, etc.) :

Hémoglobines, Oxyhémoglobines, méthémoglobines, etc.

Nucléoalbumines (caséine).

Nucléines.

Mucines (mucines vraies et mucinoïdes).

11° **Albumoïdes.** — Matières insolubles en général, non dissoutes par les sucs digestifs; se rencontrent surtout dans les téguments, dans les organes de protection et de soutien :

Kératine.

Elastine.

Fibroïne.

Séricine.

12° **Substances gélatineuses.** — Elles sont solubles dans l'eau chaude sans subir de modifications :

Gélatine.

13° **Substances analogues à la spongine.** — L'eau bouillante ne les dissout qu'après modification :

Spongine.

Conchioline.

Byssus.

Cornéine.

Spirographine, etc.

De l'albumine de l'œuf à la spongine et à la conchioline, la distance peut sembler considérable. Pourtant toutes les substances que nous avons insérées entre ces deux extrêmes se succèdent les unes aux autres avec des variations de caractères le plus souvent peu considérables. Toutefois, si dans ces variations du type albuminoïde primitif, on voulait marquer, pour ainsi dire, quelques

grandes étapes, la subdivision la moins factice serait celle de Hammarsten (1), que nous reproduisons ici avec quelques légères modifications :

MATIÈRES PROTÉIQUES (2).

I. MATIÈRES ALBUMINOÏDES (3).

Albumines, globulines, fibrines, matières albuminoïdes coagulées, acidalbumines, alcali-albumines, albumoses ou propeptones, peptones (substances amyloïdes).

II. PROTÉIDES.

Hémoglobine et ses dérivés, nucléoalbumines (caséine), nucléines, mucines et mucinoïdes.

III. ALBUMOÏDES.

Gélatine (4), kératine, élastine, etc.

Quant aux matières albuminoïdes d'origine végétale, leur classification peut être provisoirement calquée sur celle des matières protéiques d'origine animale. Mais l'étude de ces substances est encore fort incomplète. Pour plusieurs d'entre les divers groupes que l'on vient d'énumérer plus haut, on ne connaît encore aucun représentant d'origine végétale. D'ailleurs, l'analogie entre ces deux ordres de substance n'est pas complète. Ainsi les globulines végétales sont très sensiblement solubles dans l'eau pure et se rapprochent par ce caractère des albumines. Sous ces réserves, on peut classer en quatre groupes les matières protéiques végétales bien isolées jusqu'à présent :

1° **Albumines végétales.** — Solubles dans l'eau, coagulables par la chaleur.

2° **Matières albuminoïdes du gluten.** — Insolubles dans l'eau et dans l'alcool absolu, mais solubles dans l'alcool aqueux.

Gluten-fibrine.

Gliadine.

Mucédine.

3° **Caséines végétales.** — Insolubles dans l'eau et dans les dissolutions salines, solubles dans les acides et dans les alcalis étendus, coagulables à chaud.

Gluten-caséine.

Légumine.

(1) Hammarsten, *Lehrbuch der physiol. Chemie*, Wiesbaden, 1891, p. 12.

(2) Ce mot étant pris ici dans son sens le plus large.

(3) Dans un sens plus restreint.

(4) Que Hammarsten fait rentrer dans les albumoïdes auxquels il adjoint aussi la substance amyloïde, encore si mal définie du reste.

1° **Globulines végétales**. — Elles correspondent aux globulines animales, mais elles se dissolvent sensiblement dans l'eau pure. Le sel marin les précipite d'abord de cette dissolution, mais un excès les redissout facilement et un plus fort excès les précipite de nouveau.

Conglutine.

Globulines (de la noix de Para, des courges, du ricin, etc.).

Il est probable qu'à chaque albumine ou globuline végétale, correspondent une acidalbumine, une alcali-albumine, une peptone et une propetone. Mais l'étude de ces produits est à peine ébauchée.

5. Les divers groupes de matières albuminoïdes.

Ce n'est point une histoire détaillée et complète des diverses matières albuminoïdes que le lecteur trouvera ici, puisque ces substances ont été décrites dans une autre partie de l'*Encyclopédie*. Mais il n'était pas possible de ne pas reprendre cette description au moins dans ses grandes lignes, pour cette raison d'abord que la position de plusieurs questions importantes s'est considérablement modifiée depuis l'époque à laquelle remonte le travail de M. Chastaing, et ensuite à cause de plus d'une divergence de nomenclature et d'interprétation — divergences inévitables dans une question aussi complexe et aussi difficile — que le lecteur relèvera entre ces deux exposés. D'ailleurs, dans la partie spéciale de cet ouvrage, à propos de l'étude du sang, du lait, ou de l'œuf, l'histoire particulière des principales matières protéiques devra nécessairement être reprise dans ses parties les plus saillantes. On se bornera donc ici à une énumération des caractères généraux qui servent à différentier les divers groupes (albumines, globulines, etc.), précédemment établis.

ALBUMINES

Les albumines sont facilement solubles dans l'eau ; elles ne sont précipitées ni par les acides étendus, ni par les dissolutions étendues de carbonates alcalins, ni par le chlorure de sodium en poudre ou le sulfate de magnésium, mais elles se séparent par l'action du sulfate d'ammonium introduit jusqu'à saturation, ou encore par la saturation successive de la dissolution par du sulfate de magnésium et du sulfate de sodium. Il y a encore précipitation lorsqu'à une dissolution d'albumine, saturée de chlorure de sodium ou de sulfate de magnésium, on ajoute un acide (acétique ou chlorhydrique).

Les dissolutions des albumines sont coagulées par la chaleur en présence des sels et le caillot qui se sépare est une nouvelle matière albuminoïde (voy. : *Matières albuminoïdes coagulées*). En présence de beaucoup d'eau, ces dissolutions peuvent être portées à 100° sans qu'il y ait coagulation. Le même phénomène se produit avec des dissolutions très appauvries en sels par la dialyse (1), mais avec

(1) C'est Aronstein qui a annoncé le premier, en 1874, que l'albumine du sérum, ou de l'œuf, soumise à une dialyse prolongée, peut être totalement privée de ses sels, et que, dans cet état, elle cesse d'être coagulable par la chaleur et par l'alcool. Le lecteur trouvera dans Rollet (*Physiologie des Blutes*, etc , in *Hermann's Handbuch d. Physiol.* Leipzig, 1880, t. IV, 1re partie, p. 93) toute la bibliographie relative à la longue polémique qui s'est engagée sur cette question.

des particularités qui expliquent les résultats divergents obtenus tout d'abord par les divers observateurs. L'élimination des sels par la dialyse n'est jamais complète; même dialysées très longuement, les albumines retiennent toujours de petites quantités de cendres et spécialement des phosphates de calcium et de fer (de 0gr,052 à 0gr,16 pour 100gr d'albumine sèche). Au cours de la dialyse, les réactions de coagulation de la dissolution d'albumine varient à plusieurs reprises (1). Au bout de 48 heures de dialyse, si la solution était primitivement alcaline, au bout de 15 heures déjà pour les solutions acidulées, l'aptitude à la coagulation a disparu, mais l'observation montra que les dissolutions *bouillies* contiennent de l'acidalbumine ou de l'alcali-albumine. Il arrive, en effet, qu'au début de la dialyse le liquide perd plus rapidement ses sels que l'acide ou l'alcali qu'il contient. Or, une dissolution d'albumine très appauvrie en sels est extrêmement sensible à chaud à l'action des acides ou des alcalis même à l'état de traces (2), et la transformation à chaud de l'albumine en alcali-albumine ou en acidalbumine est dans ces conditions très facile. Si l'on poursuit la dialyse, l'aptitude à la coagulation reparaît, car cette fois la proportion d'acide ou d'alcali que la solution a conservée est trop faible pour provoquer, comme précédemment, une transformation de l'albumine, tandis que, d'autre part, la richesse en sel est encore suffisante pour assurer à chaud la coagulation de l'albumine.

Enfin, une dialyse plus prolongée encore supprime définitivement l'aptitude à la coagulation. Le liquide est alors neutre, et il contient toujours l'albumine primitive et non pas, comme on l'a soutenu parfois, de l'alcali-albumine ou de l'acidalbumine. Cette albumine, qui n'est plus coagulable, est néanmoins modifiée par la chaleur, dont l'application rend la dissolution d'autant plus opalescente qu'elle est plus concentrée. Rosenberg a obtenu ainsi des dissolutions qui contenaient jusqu'à 7 p. 100 d'albumine et qui, portées à l'ébullition, prenaient tout à fait l'apparence du lait, mais sans qu'il fut possible d'y distinguer au microscope des particules solides, ni de clarifier le liquide par filtration ou au moyen d'un appareil à force centrifuge. L'addition d'un peu de sel marin à une telle dissolution la coagule à froid en peu de temps. Il semble que les dernières traces de matières minérales, que la dialyse est impuissante à éliminer, ne puissent plus provoquer à chaud qu'un commencement de coagulation avec transformation de la matière protéique en une substance intermédiaire entre l'albumine primitive et l'albumine coagulée. Le sel marin ajouté à froid *achève*, pour ainsi parler, la coagulation. D'ailleurs, ces solutions opalescentes évaporées dans le vide à basse température donnent un résidu *insoluble* dans l'eau.

La dialyse prolongée modifie à peu près de la même manière le phénomène de la coagulation par l'alcool.

Les albumines sont transformées en alcali-albumines par les alcalis, les bases alcalino-terreuses ou les sels à réaction alcaline (carbonates alcalins, phosphates alcalins mono et dimétalliques). La transformation est d'autant plus rapide que la température est plus élevée et la réaction alcaline plus prononcée.

(1) Rosenberg, *Vergleichende Unters. betreff. das Alkaliabuminat*, etc... Thèse, Dorpat, 1883.

(2) Kieseritzky, *Die Gerinnung des Faserstoffs*, etc... Thèse, Dorpat, 1882.

Les acides provoquent une transformation analogue de l'albumine en acidalbumine, mais moins rapidement, à concentration égale du réactif.

GLOBULINES

Les globulines sont insolubles dans l'eau, mais elles sont dissoutes par les dissolutions moyennement concentrées (5-10 p. 100 de NaCl, par exemple) de sels neutres (NaCl, SO^4Na^2, SO^4Mg, etc.). L'addition de 10-20 volumes d'eau les précipite de ces dissolutions. Elles se séparent également lorsqu'on élimine le sel par la dialyse ou bien, au contraire, lorsqu'on introduit du sel jusqu'à saturation. La précipitation est complète ou non selon la nature du sel ou de la globuline; toutes sont précipitées par le sulfate d'ammonium introduit à saturation.

Les globulines sont solubles dans les alcalis très étendus et sont reprécipitées par les acides sans altération, si l'on a évité avec soin un excès d'alcali. Dans ce cas, les dissolutions sont précipitables, même par l'acide carbonique. Un excès d'acide et même d'acide carbonique redissout le précipité. Les globulines sont, en effet, solubles dans les acides étendus. Elles se dissolvent aussi dans les sels acides, comme le phosphate monosodique.

Les dissolutions des globulines dans les sels neutres sont coagulables à chaud.

Les globulines sont transformées avec la plus grande facilité en alcali-albumine ou acidalbumine par les alcalis ou les acides en excès.

En résumé, le caractère le plus saillant de ces corps est leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les dissolutions salines moyennement concentrées. Il convient de faire remarquer que ce dernier caractère n'établit pas, comme on l'admet souvent, une différence bien tranchée entre les globulines et les alcali-albumines (1). D'une part, les globulines fraîchement précipitées perdent peu à peu leur solubilité dans les dissolutions salines lorsqu'on les conserve pendant quelque temps sous l'eau. D'autre part, les alcali-albumines, immédiatement après leur précipitation, sont solubles dans les dissolutions salines, mais elles perdent cette propriété plus rapidement que les globulines (2).

FIBRINE.

L'histoire chimique de la fibrine est si intimement liée à celle du sang qu'une description complète de cette matière albuminoïde ne saurait être, sans inconvénient, séparée de l'étude d'ensemble du sang.

(1) Hammarsten, *Lehrb. d. physiol. Chem.* Wiesbaden, 1891, p. 19.

(2) Nikoljukin, qui a suivi cette transformation avec soin, arrive même à cette conclusion que les globulines sont en réalité des alcali-albumines ayant entraîné dans leur précipitation un peu d'albumine. C'est la présence de cette dernière qui a pour effet de prolonger la durée de la solubilité des alcali-albumines dans les dissolutions salines. En ajoutant de l'alcali-albumine à des dissolutions d'albumine de l'œuf, cet auteur a pu extraire du mélange des précipités qui avaient toutes les propriétés des globulines. La globuline du sérum sanguin ne serait que de l'alcali-albumine résultant de la transformation de la sérum-albumine sous l'action des principes alcalins du sang. Ces résultats n'ont pas encore été confirmés (J. Nikoljukin, *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 5, 1888).

ALCALI-ALBUMINES ET ACIDALBUMINES.

Ces deux groupes de substances, confondues par un grand nombre d'auteurs sous la dénomination commune de *protéine*, présentent à la vérité un certain nombre de caractères communs. Mais elles ne peuvent être identifiées comme le voulait Soyka (1), depuis que Mörner (2) a établi entre ces deux groupes des réactions différentielles nettes encore que délicates. Mais la description de ces deux catégories de substances peut être utilement réunie dans un même paragraphe.

Alcali-albumines. — Les matières albuminoïdes naturelles (albumines, globulines, fibrine, matières albuminoïdes coagulées, etc.) sont transformées par l'action des alcalis, des bases alcalino-terreuses, ou des sels alcalins à réaction alcaline (carbonates alcalins, phosphates alcalins mono et dimétalliques) en une matière albuminoïde nouvelle. Lorsque la dissolution albumineuse est suffisamment concentrée (blanc d'œuf en nature ou sérum sanguin), l'addition d'alcali la transforme en une gelée transparente (*albuminate solide de Lieberkühn*), soluble dans l'eau chaude.

Au cours de cette transformation, il se sépare un peu d'ammoniaque, et, si la réaction est suffisamment alcaline, un peu de soufre qui passe à l'état de sulfure (3), en même temps que le pouvoir rotatoire de la dissolution s'accroît considérablement.

Lorsqu'on part d'une dissolution d'albumine moins concentrée, il ne se produit pas de gelée : le liquide reste, en général, transparent. Il peut arriver cependant qu'il se trouble, lorsqu'il est en même temps riche en sels et que l'on n'a pas employé un excès sensible d'alcali, car l'alcali-albumine formée est beaucoup moins soluble dans l'eau et surtout dans l'eau salée que l'albumine primitive.

L'addition ménagée d'un acide étendu à la dissolution ainsi obtenue, donne un précipité qui constitue la matière albuminoïde nouvelle, telle qu'elle résulte de l'action de l'alcali sur la matière albuminoïde dont on est parti. C'est cette substance que nous appelons ici une *alcali-albumine*. Hoppe-Seyler et Soyka lui ont appliqué le nom de *protéine*, en réservant celui d'*alcali-albuminate* à la combinaison soluble que cette protéine forme avec les alcalis, tandis que d'autres auteurs appellent la substance en question *alcali-albuminate*, qu'elle soit d'ailleurs en combinaison ou non avec des bases.

Il est probable qu'à chaque matière albuminoïde primitive correspond une alcali-albumine distincte, mais ces diverses substances n'ont pas reçu de dénomination particulière. Selon le mode d'action de l'alcali, l'alcali-albumine dérivée d'un albuminoïde donné peut varier sensiblement de composition. De plus, Soxhlet (4) a remarqué qu'en redissolvant quatre ou cinq fois de suite dans

(1) Soyka, *Pflüger's Arch* , t, XII, p. 351, 1876.

(2) Mörner, *Maly's Jahresb*, t. XVII, p. 9.

(3) Johansson, *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. IX, p. 310. — La séparation d'ammoniaque et de soufre est déjà sensible avec la sérum-albumine pour 0,2 p. 100 de soude (*loc. cit.*, p 313).

(4) Soxhlet, cité par Rollet, dans *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. IV, 1re partie, p. 97. Leipzig, 1880.

de la potasse de l'alcali-albumine précipitée par un acide, on observe à chaque fois la séparation d'un peu de soufre. Néanmoins les dissolutions de ces divers produits présentent sensiblement les mêmes réactions. Celles qui vont être décrites s'appliquent cependant plus spécialement à l'alcali-albumine, dérivée de l'albumine de l'œuf.

Les alcali-albumines (1) sont des corps à propriétés acides marquées. Fraîchement précipitées, elles rougissent nettement le papier de tournesol bleu, et cette réaction ne tient nullement à la présence d'impuretés de nature acide. Elles ne sont pas tout à fait insolubles dans l'eau à laquelle elles ne communiquent d'ailleurs aucune réaction. La dissolution de chlorure de sodium ne les dissout pas mieux que l'eau. Elles sont facilement dissoutes par les alcalis, les dissolutions de phosphate bisodique (PhO^4Na^2H) et de carbonate de sodium, et par les acides étendus.

La dissolution des alcali-albumines dans la quantité minima de soude nécessaire pour maintenir le liquide limpide présente une réaction nettement acide, sans doute par suite de l'existence d'une sorte de sel acide de sodium. Le même phénomène s'observe en procédant en sens inverse. Si l'on part, en effet, d'une dissolution d'alcali-albumine obtenue par l'action d'un *léger excès* de soude sur une dissolution d'albumine, et que l'on ajoute peu à peu au liquide un acide étendu, le liquide devient d'abord *neutre*, mais reste limpide en présence d'une quantité suffisante d'eau. Il contient à ce moment le sel sodique neutre de l'alcali-albumine. Par une addition ultérieure d'acide, le liquide devient laiteux et prend une réaction *acide*, par suite de la formation du sel acide cité plus haut et qui est plus difficilement soluble. Si l'on continue l'addition d'acide, il arrive un moment où l'alcali-albumine elle-même, totalement privée de base, se précipite en flocons que surnage un liquide limpide et redevenu complètement *neutre* (Huppert) (2). A ce moment, on a ajouté une quantité d'acide équivalente à la quantité de soude primitivement employée (3).

Le caractère acide des alcali-albumines se manifeste encore par la propriété qu'elles possèdent de se dissoudre avec dégagement d'acide carbonique lorsqu'on les fait agir sur des carbonates terreux délayés dans l'eau.

Les alcali-albumines précipitées de leur dissolution dans les alcalis par addition d'acide, sont solubles dans un excès d'acide. Les acides étendus les dissolvent en effet facilement. Pour la dissolution d'une même quantité d'alcali-albumine ainsi précipitée, il faut, pour les divers acides minéraux, des masses équivalentes. Il faut au contraire proportionnellement beaucoup plus d'acide acétique, dont l'emploi s'impose donc quand on veut précipiter l'alcali-albumine d'une dissolution alcaline sans risquer de la redissoudre dans un excès.

Les dissolutions d'alcali-albumine avec le minimum d'alcali ou d'acide nécessaire sont coagulables à chaud, mais seulement un peu au delà de 100°. Elles sont

(1) Voy. Soyka, Mörner, Kieseritzky, Rosenberg, *loc. cit.*

(2) Huppert, *Analyse des Harns*, de Neubauer et Vogel, 9e éd. par Huppert et Thomas. Wiesbaden, 1890, p. 262. — Soyka, *Pflüger's Arch.*, t. XII, p. 351, 1876. — Mörner, *Ibid.*, t. XVII, p. 468.

(3) De l'alcali-albumine dissoute dans du phosphate de soude (PhO^4Na^2H) n'est complètement précipitée que lorsque ce sel a été transformé par l'acide ajouté en phosphate acide (PhO^4NaH^2). Le liquide qui surnage le précipité est donc acide dans ces conditions (Soyka, Mörner).

également coagulées à la température ordinaire par addition de sel marin, et cette coagulation est d'autant plus rapide et plus complète, et le caillot plus dense, que la richesse en sel ou en alcali-albumine est plus grande. La présence d'un excès d'alcali retarde nettement le phénomène. En faisant varier ces divers facteurs, on obtient à volonté une coagulation immédiate ou se produisant seulement au bout de quelques jours. D'autres sels, tels que le sulfate de sodium, produisent le même effet (1).

L'addition d'un *excès* de sel marin produit non plus une coagulation, mais une précipitation *en nature* de l'alcali-albumine, réaction qui rentre dans le phénomène général de la précipitation des matières albuminoïdes par les sels neutres, décrit plus haut. La présence d'un excès d'alcali rend la précipitation très incomplète ou même la supprime complètement. La dissolution d'une alcali-albumine dans un acide est au contraire facilement précipitée par le sel marin (Rosenberg).

Acidalbumines. — Panum a appliqué cette dénomination à la substance que l'on obtient en faisant digérer de l'albumine pendant un temps assez long avec un acide, puis traitant le liquide par un excès d'un sel neutre ($NaCl$, SO^4Na^2). Le même mot désigne aujourd'hui d'une manière générale le produit de l'action des acides sur les matières albuminoïdes. Par une extension analogue, la dénomination de *syntonine*, primitivement réservée à l'acidalbumine dérivée de la myosine du muscle (Liebig), est aussi appliquée par quelques auteurs à l'ensemble des acidalbumines.

Les acidalbumines se produisent lorsqu'on traite par un acide minéral, de préférence l'acide chlorhydrique, les albumines, les globulines, les fibrines, les diverses matières albuminoïdes coagulées, ou encore les protéides. Lorsque la solution albumineuse dont on part est suffisamment concentrée, on peut obtenir des gelées d'acidalbumines. Il suffit pour cela de faire passer de l'air chargé de vapeurs acides à travers du blanc d'œuf ou du sérum sanguin. Ces gelées sont solubles dans l'eau. Les acidalbumines prennent également naissance au début de la digestion des matières albuminoïdes en présence de la pepsine chlorhydrique. Les divers produits ainsi obtenus se comportent un peu différemment en présence des réactifs, mais présentent néanmoins un ensemble de caractères communs.

Par une addition ménagée d'un alcali, les dissolutions ainsi obtenues fournissent un précipité qui constitue la matière albuminoïde nouvelle. Elle est presque insoluble dans l'eau et dans les dissolutions salines, mais elle se dissout, comme les alcali-albumines, dans les acides ou les alcalis étendus. Délayée dans de l'eau avec du carbonate de calcium, elle ne se dissout pas et ne déplace pas l'acide carbonique.

Les acidalbumines sont au contraire insolubles dans un excès des divers acides minéraux concentrés. C'est pour cette raison que l'albumine traitée par un excès d'acide minéral donne un précipité, l'acidalbumine formée en présence de l'acide concentré étant insoluble dans un excès d'acide. Tous les acides n'opèrent pas également bien cette précipitation. Pour un poids donné d'acidal-

(1) Rosenberg, *loc. cit.*

bumine, c'est l'acide azotique qui agit le mieux pour le plus petit nombre de molécules (Huppert). Aussi l'acide azotique est-il de tous les acides le meilleur précipitant de l'albumine. L'acidalbumine est au contraire soluble dans l'acide acétique.

Si à l'acidalbumine ainsi précipitée on ajoute un grand excès d'eau, le liquide redevient limpide, la matière albuminoïde étant soluble dans les acides étendus. Un très grand excès d'un acide concentré produit aussi une redissolution.

Les dissolutions des acidalbumines dans les acides étendus ne sont coagulables qu'au delà de 100°. Les acidalbumines dissoutes, au contraire, dans le minimum d'alcali nécessaire, ne sont pas coagulables à 100°. Il arrive, en effet, qu'à cette température la quantité d'alcali qu'il a fallu employer est suffisante pour transformer l'acidalbumine en alcali-albumine et la préserver de la coagulation. Si l'on traite le liquide refroidi par un acide étendu, la substance qui se précipite se comporte comme de l'alcali-albumine. Dissoute dans le minimum d'alcali nécessaire, elle se coagule maintenant un peu au delà de 100°. C'est là une des réactions invoquées à juste titre par Mörner pour nier l'identité des alcali-albumines et des acidalbumines.

Les dissolutions d'acidalbumine se comportent vis-à-vis des sels comme celles des alcali-albumines. Le phénomène est en tout semblable à celui qui a été décrit plus haut, avec cette différence qu'un excès d'acide retarde beaucoup moins la coagulation de l'acidalbumine qu'un excès d'alcali n'arrête celle de l'alcali-albumine.

Les réactions que l'on vient d'énumérer établissent assez nettement, ce semble, les différences qui, à côté de réelles analogies, séparent les alcali-albumines des acidalbumines. Un certain nombre d'auteurs persistent néanmoins à identifier les deux substances, et voici quelle est alors la nomenclature adoptée. La substance qui se sépare, lorsqu'on neutralise une solution albumineuse préalablement modifiée par l'action d'un alcali ou par celle d'un acide, reçoit le nom de *protéine* (1). La protéine dissoute dans un acide représente l'acidalbumine; dissoute dans un alcali, elle devient l'alcali-albumine. Ces deux dissolutions présentent les propriétés que l'on vient de décrire, mais ces auteurs admettent que la substance dont on est parti, la protéine, est identique de part et d'autre, et se retrouve toujours la même lorsqu'on précipite par neutralisation l'une ou l'autre de ces deux dissolutions (2). Mais cela encore est inexact; du moins c'est ce qui ressort des recherches très soignées de Mörner. Une dissolution d'alcali-albumine dans un acide étendu n'est pas identique du tout à une dissolution acide d'acidalbumine et inversement. On constate seulement que de l'acidalbumine (telle que nous l'avons définie plus haut) dissoute sans ménagement dans un alcali, se transforme surtout à chaud et en présence d'un excès de base en alcali-albumine. Mais l'alcali-albumine ainsi formée et précipitée de sa dissolution, ne peut plus reproduire la dissolution primitive d'acidalbumine lorsqu'on la traite par un acide. La modification subie par la matière albuminoïde primi-

(1) Il est à peine nécessaire de faire remarquer que ce mot ne doit pas être pris ici dans le sens que lui donnait Mulder dans sa théorie des *matières protéiques*.

(2) Voy. notamment : Huppert, *loc. cit.*, p. 262.

tive est plus profonde, à concentration égale, en présence des alcalis qu'en présence des acides (voy. p. 80).

Ajoutons que quelques auteurs, notamment Hammarsten (1), se servent des expressions : *alcali-albuminate* et *acidalbuminate*, et tout en admettant la nature différente des deux catégories de corps, appliquent la dénomination générique d'*albuminates* à ce groupe des alcali albuminates et des acidalbuminates.

MATIÈRES ALBUMINOÏDES COAGULÉES

Par l'action de la chaleur en présence de l'eau, de l'alcool ou de l'éther (ovalbumine), les albumines les globulines, les alcali-albumines, les fibrines sont coagulées, c'est-à-dire transformées en une modification insoluble. Les membranes qui se forment à la surface des dissolutions de caséine évaporées à chaud représentent probablement la modification coagulée de cette matière albuminoïde. Les dissolutions de syntonine dans l'eau de chaux subissent aussi une coagulation partielle. La nature de cette transformation n'est pas encore connue. D'après Commaille (2), il se dégage pendant la coagulation du blanc d'œuf une petite quantité d'hydrogène sulfuré.

Cette transformation peut s'opérer aussi à la température ordinaire, mais plus lentement (voy. alcali-albumine). Certains phénomènes de coagulation sont sous la dépendance d'un ferment soluble (coagulation de la fibrine dans le sang, de la caséine dans le lait).

Ces matières albuminoïdes coagulées sont insolubles dans l'eau, l'alcool, les dissolutions des sels neutres. Les alcalis caustiques les transforment lentement en alcali-albumines. Les acides minéraux étendus les gonflent parfois. Les acides concentrés les dissolvent en les transformant en acidalbumines. L'acide acétique concentré les gonfle, puis les dissout. Cette dissolution est hâtée par les sels neutres.

Il est probable que les modifications coagulées des diverses matières albuminoïdes sont différentes les unes des autres.

ALBUMOSES ET PEPTONES

On peut dire que toute l'histoire chimique des albumoses et des peptones est remise en discussion à l'heure qu'il est. Comme le débat est loin d'être clos, il ne saurait être question d'en faire ici un exposé critique complet. Il faudrait pour cela descendre dans le détail de procédés de préparation et de purification, c'est-à-dire sortir du cadre général que nous nous sommes tracé pour cette description sommaire des matières protéiques. On se contentera donc de quelques indications d'ensemble qui suffiront pour faire comprendre la position actuelle de la question (3).

(1) Hammarsten, *Lehrbuch. d. physiol. Chem.* Wiesbaden, 1891, p. 12 et 20.
(2) Cité par Würtz, *Chimie biologique*, Paris, 1880, p 89.
(3) Le lecteur désireux de se reporter aux mémoires originaux pourra, en vue d'une première orientation dans la question, consulter parmi les nombreux travaux publiés sur la matière :

On entend par *peptones* les produits ultimes de l'action des ferments digestifs (pepsine du suc gastrique, trypsine du suc pancréatique) sur les matières albuminoïdes, et par *propeptones* ou albumoses les premiers produits de cette action, en tant qu'ils représentent déjà un stade de transformation plus avancée que les acidalbumines ou les alcali-albumines (1).

L'action des alcalis ou des acides et celle des ferments de la putréfaction sur les matières albuminoïdes peuvent donner naissance aussi à des albumoses et à des peptones. Hammarsten fait remarquer, à ce propos, que sans doute elles apparaissent aussi en petites quantités comme des produits d'une décomposition artificielle produite par nos opérations de laboratoire sur des liquides ou des tissus de l'organisme.

Le débat porte sur le point suivant : Tandis que Maly, Herth, Henninger et d'autres auteurs admettent que la digestion de la fibrine, par exemple, donne naissance à une seule albumose (l'*hémialbumose* ou *propeptone*) qui se transforme ultérieurement en *peptone*, Kühne et ses élèves soutiennent qu'il y a dédoublement de la matière albuminoïde et production d'une série d'albumoses (*protalbumose, deutéro-albumose, hétéro-albumose...*). En outre, la substance qu'ils considèrent sous le nom de *peptone* comme étant le produit ultime de la digestion protéolytique des albuminoïdes, n'est pas identique à la peptone de Maly, c'est-à-dire à la peptone classique. Elle s'en différentie au contraire nettement, et il n'est pas possible pour l'instant de concilier les deux théories. Il faut les exposer côte à côte en attendant que de nouvelles recherches soient venues trancher le débat.

1° Voici d'abord ce que l'on entend par *albumose et peptone* (2) *dans le sens primitif* de ces mots :

Les *albumoses* ou *propeptones* ou *hémi-albumoses* apparaissent transitoirement au cours de la digestion gastrique des albuminoïdes et constituent un produit intermédiaire entre les acidalbumines et les peptones. Elles se produisent également dans la digestion pancréatique des matières protéiques. Signalées d'abord par

1° En ce qui concerne les albumoses, Herth (*Mon. f. Chem.*, t. V, p. 266 d'une part, et Kühne et Chittenden (*Zeitch. f. Biol.*, t. XX, p. 11; t. XXII, p 409; t. XXV, p. 358), Chittenden et Bolton (*Maly's Jahresb*, t. XVII, p. 13, Chittenden et Painter (*Ibid*, p. 16) d'autre part;

2° En ce qui concerne les peptones, d'une part, Henninger (*Thèse pour le doctorat en médecine*, Paris. 1878) et Maly (*Chemie der Verdauungssäfte*. in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, Leipzig, 1880, t. V, 1re partie, p. 93) et, d'autre part, Kühne et Chittenden (*Zeitsch. f Biol.*, t. XXII, p. 423).

Un exposé sommaire de la question a été fait récemment par Hammarsten (*Lehrbuch der physiol. Chem.*, Wiesbaden, 1891, p. 20 et par Huppert (*Analyse des Harns*, de Neubauer et Vogel, 9e éd. Wiesbaden, 1890, p. 282 et 292) auxquels nous empruntons en partie l'exposé qui suit.

(1) Les albumines et les globulines sont en effet transformés d'abord par l'acide du suc gastrique en acidalbumine, et l'alcali du suc pancréatique peut provoquer la formation transitoire d'un peu d'alcali-albumine.

(2) Dans cette théorie, on admet que chaque matière albuminoïde donne naissance à une albumose et à une peptone. Plusieurs d'entre ces peptones (fibrine-peptone, albumine-peptone, caséine-peptone) ont été étudiées avec soin; quant aux diverses albumoses il n'y a guère que celle de la fibrine qui ait été méthodiquement étudiée (Herth, *loc. cit.*).

Bence Jones et puis par Kühne, dans l'urine des ostéomalaciques, elles ont été étudiées par Adamkievicz, Schmidt-Mülheim, Salkowski, Herth (1).

Les hémialbumoses sont solubles dans l'eau. Cette dissolution acidulée par de l'acide acétique et additionnée de chlorure de sodium donne un précipité qui est une combinaison d'hémialbumose et d'acide acétique. Ce précipité *se dissout à chaud et reparaît par le refroidissement.* L'acide azotique, le ferrocyanure de potassium et l'acide acétique donnent également des précipités solubles à chaud et qui apparaissent de nouveau par le refroidissement.

Les hémi-albumoses donnent toutes les réactions de coloration des matières albuminoïdes. Elles sont précipitées par le sous-acétate de plomb ammoniacal, le sublimé, les acides phosphotungstique et phosphomolybdique, l'iodure double de potassium et de mercure (en présence de l'acide chlorhydrique), le tannin, l'acide picrique, l'alcool. — Toutes les réactions qu'on vient d'énumérer dans cet alinéa sont communes aux albumoses et aux peptones.

Les *peptones* sont des matières protéiques facilement solubles dans l'eau; de même que les albumoses, elles ne sont pas coagulées à chaud, quelle que soit la réaction de la solution; l'acide azotique, le mélange de ferrocyanure de potassium et d'acide acétique, les sels neutres en excès ($NaCl, SO^4Na^2$, etc.), en présence des acides ne les précipitent ni à froid ni à chaud. Toutefois, le sulfate d'ammonium introduit jusqu'à saturation dans une solution de peptone donne un précipité. C'est surtout cette réaction qui distingue, comme on va le voir, la peptone ordinaire de la nouvelle peptone de Kühne.

Enfin les peptones (comme aussi les albumoses), ont un pouvoir diffusif beaucoup plus considérable que celui des matières albuminoïdes primitives.

En ce qui concerne la composition centésimale de ces produits, Herth a trouvé sensiblement les mêmes résultats pour la fibrine et l'albumose correspondante. Maly, Herth et Henninger sont arrivés à des conclusions analogues pour ce qui regarde les peptones et les matières protéiques dont elles dérivaient. On admet, en général, que la peptonisation est le résultat d'un commencement d'hydratation de la molécule albuminoïde, et, de fait, on a obtenu par l'action de l'anhydride acétique (Henninger) (2), ou de hautes températures (Hofmeister) (3), sur la peptone des produits analogues aux acidalbumines.

2° Depuis les travaux de Kühne et de ses élèves, les dénominations d'*albumose* et de *peptone* ont pris chez beaucoup d'auteurs *un sens nouveau*. Après que Heynsius (4) eut observé que le sulfate d'ammonium précipite, non seulement toutes les matières albuminoïdes primitives et les albumoses, mais aussi les peptones (telles qu'on vient de les définir), Kühne (5) et ses élèves firent de cette réaction un moyen de séparation des albumoses d'avec ce qu'ils appellent les *vraies peptones*. Tous les produits de digestion des albuminoïdes qui sont

(1) Bence-Jones, *Med. chir. Trans.* 1850, p. 215. — Kühne, *Zeit. f. Biol*, t. XIX, p. 209. — Adamkievicz, *Maly's Jahresb.*, t. VIII, p. 21. — Schmidt-Mülheim, *Ibid.*, t. X, p. 21. — Salkowski, *Ibid.*, t. X, p. 24. — Herth, *loc. cit.*

(2) Henninger, *loc. cit.*

(3) Hofmeister, *Maly's Jahresb.*, t. VIII, p. 26.

(4) Heynsius, *Ibid.*, t. XIV, p 6.

(5) Kühne, *Ibid.*, t. XV, p. 32.

précipitables par le sulfate d'ammonium sont considérés par ces auteurs comme des *albumoses*; les *vraies peptones* sont celles qui ne se séparent pas lorsqu'on sature leur dissolution de sulfate d'ammonium. Cette « vraie peptone » de Kühne se forme en abondance dans la digestion pancréatique des albuminoïdes; elle n'apparaît, au contraire, en quantité un peu notable dans la digestion gastrique que par une action prolongée. Voici par quel processus ces corps prendraient naissance :

D'après Kühne, l'albumine se dédouble sous l'action des ferments digestifs en deux parts qui subissent ensuite séparément des transformations successives (probablement des dédoublements par voie d'hydratation), mais avec une inégale facilité (1). Il se produit ainsi le groupe des *hémi*-dérivés comprenant les *hémi-albumoses* et les *hémi-peptones*, et celui des *anti*-dérivés, comprenant les *anti-albumoses* et les *anti-peptones*. Kühne et ses élèves ont distingué diverses albumoses, tant dans le groupe *anti* que dans le groupe *hémi*. Ce sont : 1° La *dysalbumose* insoluble dans l'eau et dans les dissolutions salines; 2° l'*hétéro-albumose*, insoluble dans l'eau, mais soluble dans les dissolutions salines; 3° la *protalbumose*, soluble à la fois dans l'eau et les dissolutions salines; 4° la *deutéro-albumose*, soluble également dans l'eau et les dissolutions salines. Les trois premières sont précipitées de leurs dissolutions *neutres* par le sel marin en excès; la dernière, au contraire, n'est précipitée par le sel marin — et partiellement — qu'en présence d'un *acide*.

Neumeister (2), qui a perfectionné les procédés de séparation de ces diverses albumoses, appelle *albumoses primaires* la protalbumose et l'hétéroalbumose et *albumose secondaire*, la deutéroalbumose, plus voisine de la peptone. Il indique en outre les réactions différentielles suivantes entre ces deux groupes d'albumoses. Les albumoses secondaires ne sont pas précipitées par l'acide acétique dans les dissolutions privées de sels. Le sulfate de cuivre (à 2 p. 100), le sel marin en excès, en solution neutre, sont également sans effet. Les acides phosphomolybdique et phosphotungstique précipitent totalement les albumoses primaires, et incomplètement les albumoses secondaires.

A ces albumoses succèdent, dans la digestion gastrique, les peptones, et plus exactement un mélange d'*hémipeptone* et d'*antipeptone* (mélange que Kühne appelle *amphopeptone*). La première est facilement détruite par la trypsine, c'est-à-dire par la digestion pancréatique, et dédoublée en leucine, tyrosine, etc., tandis que l'antipeptone persiste. Par l'action suffisamment prolongée de la trypsine, on n'obtient plus finalement qu'une seule peptone, l'antipeptone.

Cette peptone vraie est soluble dans l'eau; elle n'est précipitée ni par l'acide picrique, ni par l'iodure double de potassium et de mercure et l'acide chlorhydrique, et très incomplètement seulement par les acides phosphomolybdique et phosphotungstique. Le sublimé en solution neutre, le tannin en solution acétique la précipitent, au contraire.

Les diverses albumoses obtenues en partant des matières albuminoïdes pri-

(1) Schützenberger et après lui Kühne ont admis un dédoublement analogue de l'albumine sous l'action des acides (Schützenberger, *Bull. Soc. chim.*, t. XXXIII, p. 161, 193, 216, 262, 385, 433 et XXIV, p. 2 et 145).

(2) Neumeister, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXIII, p. 381; *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 16.

mitives (albumine, globuline, fibrine...) semblent différer les unes des autres. Elles ont été décrites par Kühne et Chittenden, par Chittenden et P. Bolton, par Neumeister sous les noms d'*albumose de la fibrine, albumose du blanc d'œuf, globuloses, vitelloses, caséoses, myosinoses, élastoses*, etc. (1). Les différences observées par ces auteurs entre la composition de ces albumoses et celle des substances mères dont on était parti, se sont produites tantôt dans un sens tantôt dans l'autre, et — en exceptant peut-être les albumoses les plus voisines des peptones, — ne présentaient rien de régulier. De plus, elles ont toujours été très minimes.

En ce qui concerne les peptones, Kühne et Chittenden ont constaté pour l'amphopeptone, et pour l'antipeptone obtenue par digestion pancréatique, que la teneur en hydrogène est sensiblement la même, tandis que la richesse en azote est souvent un peu plus forte, et celle en carbone sensiblement plus faible que dans les albumoses correspondantes. Pour les caséoses et l'antipeptone dérivée de la caséine, Chittenden a trouvé, en ce qui concerne le carbone, un résultat inverse; mais il convient d'ajouter que peu d'observateurs ont eu entre les mains la « vraie peptone » pure telle que l'a décrite Neumeister.

Ces résultats ont été contestés de divers côtés; Herth (2), Hamburger (3), après avoir mis en évidence l'influence qu'exercent sur les réactions de l'albumose (dans le sens primitif du mot), la présence des sels, la quantité d'eau, la quantité d'acide libre ou de base, la température, concluent que les quatre albumoses distinguées par Kühne ne sont qu'une seule et même substance. — En ce qui concerne la « vraie peptone » de Kühne, Hammarsten fait observer que la seule réaction fournie par le sulfate d'ammonium peut être difficilement considérée comme un critérium suffisant pour distinguer deux catégories de matières albuminoïdes, les albumoses et les peptones, d'autant plus que Neumeister a montré que la deutéro-albumose qui se produit dans la digestion gastrique n'est, elle aussi, qu'incomplètement précipitée par le sulfate d'ammonium.

Finalement, on voit que pour Brücke, Maly, Henninger, la *peptone* représente, dans les produits d'une digestion pepsique, cette partie non précipitable, en présence des sels neutres par le mélange de ferrocyanure de potassium et d'acide acétique, que Kühne appelle au contraire *peptone*, ce qui résiste à la précipitation par le sulfate d'ammonium introduit dans le liquide jusqu'à saturation. Il semblerait de prime abord que la peptone de Brücke ne soit qu'un mélange de peptone de Kühne, avec une partie des albumoses (deutéro et proto-albumose). Mais les réactions de la peptone de Kühne ne permettent pas de concilier de cette façon les deux théories. La question reste donc ouverte.

(1) Kühne et Chittenden, *Zeit. f. Biol.*, t. XIX, p. 159; t. XX, p. 11; t. XXIII, p. 381; t. XXV, p. 358. — Chittenden et P. Bolton, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 13. — Neumeister, *Zeit. f. Biol.*, t. XXIII, p. 402. — Chittenden et Painter, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 16. — Chittenden et Hart, *Zeit. f. Biol.*, t. XXV, p. 368.

(2) Herth, *Mon. f. Chem.*, t. V, p. 266.

(3) Hamburger, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 20.

PROTÉIDES

Cette classe de matières albuminoïdes a été créée par Hoppe-Seyler, qui a réuni sous le nom de protéides des substances qui, par dédoublement, donnent naissance à l'une ou l'autre des matières albuminoïdes déjà décrites, et à d'autres substances qui peuvent être d'ailleurs de nature très variée. Les deux matières colorantes du sang, l'hémoglobine et l'oxyhémoglobine, qui se dédoublent sous l'action de la chaleur et de divers réactifs respectivement en hémochromogène et en hématine d'une part, et en une globuline d'autre part, sont des protéides typiques. On peut conclure d'un semblable dédoublement que ces corps sont encore plus complexes que les matières albuminoïdes qu'on a étudiées jusqu'ici.

On peut ranger aussi parmi les protéides, à côté des hémoglobines et de leurs dérivés (méthémoglobine, etc...) la *caséine*, que la pepsine chlorhydrique dédouble en caséine-peptone soluble et en une nucléine qui se précipite (ancienne *dyspeptone* de Meissner). On en peut dire autant de certaines *nucléines* qui sont, comme la caséine, des *nucléo-albumines*, et dont le dédoublement donne naissance à une matière albuminoïde proprement dite. Drechsel (1) a rangé aussi parmi les protéides, la *chondrine*, à cause de son dédoublement sous l'action des acides étendus et chauds en une acidalbumine (2) et en un corps réduisant la liqueur de Barreswill. Mais il ressort des recherches de divers auteurs, et principalement de celles de Morner (3), que la chondrine n'est qu'un mélange de gélatine avec les principes immédiats spécifiques du cartilage (l'*acide chondroïtique*, le *chondromucoïde*, et une matière donnant les réactions colorées des matières albuminoïdes, l'*albumoïde*). — Enfin, les recherches d'Eichwald, de Landwehr, de Hammarsten, ont fait rentrer aussi les *mucines* dans le groupe des protéides.

De toutes ces substances, on ne décrira ici que les mucines. En effet, l'histoire des hémoglobines et de leurs dérivés, et celle de la caséine ne peuvent que difficilement être séparés de l'étude du sang et de celle du lait.

D'autre part, comme il existe des nucléines dont le dédoublement ne donne naissance à aucune matière albuminoïde, mais qui présentent néanmoins les analogies les plus marquées avec les autres substances de cette catégorie, il vaut mieux ne point disjoindre l'histoire de ces corps et la rejeter tout entière dans un chapitre suivant, où l'on décrira les nucleines avec d'autres matières organiques phosphorées, les lécithines.

Mucines et mucinoïdes. — L'histoire des mucines s'est enrichie, dans ces dernières années, d'un grand nombre de faits, dont les plus importants sont dus à Hammarsten.

Voici, d'après cet auteur (4), l'état actuel de nos connaissances sur ces corps,

(1) Drechsel, *Ladenburg's Handwörterb. d. Chem.* Breslau, 1885, t. III, p. 568.
(2) Von Mering, *Dissert* Strasbourg, 1873.
(3) Mörner, *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 308 et t. XVIII, p. 217.
(4) Hammarsten, *Lehrbuch. d. physiol. Chem.* Wiesbaden, 1891, p. 26.

dont le rôle physiologique est probablement plus important qu'on ne l'avait soupçonné jusqu'à présent.

On a désigné sous le nom de *mucines* des substances colloïdes, dont la dissolution visqueuse et filante donne avec l'acide acétique un précipité insoluble dans un excès, et que les acides étendus et chauds dédoublent avec production d'une substance réduisant la liqueur de Fehling (Eichwald) (1). Hammarsten distingue les *mucines vraies* et les *mucinoïdes*, ou *mucoïdes*, ces dernières étant des substances dont les solutions ne présentent pas toujours les caractères de viscosité et les réactions de précipitation des mucines vraies, mais qui se rapprochent de celles-ci par l'analogie des produits de dédoublement. Il est d'ailleurs difficile de tracer une limite précise entre ces deux groupes de substances muqueuses :

1° Les *mucines vraies* sont sécrétées par de grosses glandes, telles que la glande sous-maxillaire, ou par des muqueuses, ou encore par le tégument externe de certains animaux (escargots, etc.). On en trouve aussi dans le tissu conjonctif et dans le cordon ombilical. Parfois on rencontre (dans l'enveloppe de l'œuf de grenouille, chez les escargots) des substances mères de la mucine, des *mucinogènes*.

Les mucines ont une réaction acide ; elles ne sont pas solubles dans l'eau, mais elles donnent, avec de l'eau et une trace d'alcali, des dissolutions neutres que l'ébullition ne coagule pas et dont l'acide acétique sépare la mucine sous la forme d'un précipité gluant, insoluble dans un excès de réactif. Une dissolution de mucine, additionnée de 5 à 10 p. 100 de sel marin, peut être fortement acidulée par l'acide acétique sans donner de précipité. Une semblable dissolution acidifiée est abondamment précipitée par le tannin. Additionnée de ferrocyanure de potassium, elle ne se trouble pas, mais peut devenir plus épaisse et plus visqueuse. Chauffées au bain-marie avec de l'acide chlorhydrique à 2 p. 100, les dissolutions de mucine brunissent peu à peu et réduisent alors la liqueur de Fehling.

Il se forme en même temps une acidalbumine et des corps analogues aux albumoses ou aux peptones. En présence des alcalis étendus (5 p. 100 de KOH), les mucines (en particulier celle de la glande sous-maxillaire) fournissent une alcali-albumine, des corps analogues aux albumoses ou aux peptones, et une substance acide réduisant plus ou moins fortement la liqueur de Fehling. La production de ces corps réducteurs trouverait son explication dans ce fait signalé par Landwehr, à savoir que, sous l'action de la vapeur d'eau sous pression, il se sépare des mucines un hydrate de carbone, la *gomme animale* de Landwehr.

Parmi les mucines vraies, on n'a guère étudié avec soin que la mucine des glandes sous-maxillaires, celle des escargots et celle que fournissent les tendons. Il est certain que les mucines sont très répandues et *abondamment* représentées dans l'organisme, et Hammarsten estime que, par la nature de leurs produits de dédoublement, les mucines présentent un intérêt considérable en ce qui concerne la production dans l'organisme des hydrates de carbone ou de

(1) Eichwald, *Ann. d. Chem. u. Pharm*, t. CXXXIV, p. 177.

corps avoisinants (acide glycuronique) aux dépens de groupements moléculaires plus complexes.

2° Les *mucoïdes* ou *mucinoïdes* se trouvent dans le cartilage et dans le contenu de certains kystes. Comme la question des mucines est à peine ébauchée, il est difficile d'indiquer d'une manière précise les divers lieux de production de ces substances ; car on décrit sous le nom de mucines vraies des corps qui, très probablement, n'appartiennent pas à cette catégorie.

Dans ce groupe rentrent la *pseudo-mucine* des kystes ovariques, que Scherer avait appelée *métalbumine*, mais que Hammarsten a placée avec raison à côté des mucines vraies. Ajoutons que la *paralbumine*, découverte également par Scherer dans les kystes ovariques, n'est qu'un mélange de pseudo-mucine avec des proportions variables d'albumine. — Signalons encore la *colloïdine*, extraite par Würtz d'un cancer colloïde, et par Gautier, Cazeneuve et Daremberg d'une tumeur colloïdale de l'ovaire (1), et la *chondromucoïde* du cartilage (voy. p. 89).

On ne refera point ici l'histoire générale des *albumoïdes*, des *substances gélatineuses* et des *substances analogues à la spongine*, par la raison que, dans ces groupes, on a réuni des substances ne présentant que quelques rares caractères généraux communs, — ce sont ceux qui ont été énumérés plus haut à propos de la classification. — et qui se prêtent mal, par conséquent, à une étude d'ensemble. En réalité, c'est leur histoire spéciale que l'on serait nécessairement conduit à faire ici. La plupart d'entre eux ne présentent encore, à l'heure qu'il est, qu'un intérêt physiologique très restreint. On se contentera donc de renvoyer le lecteur à la description particulière de ces substances dans le tome II de l'histoire des amides. D'ailleurs, dans la partie spéciale de cet ouvrage, on ajoutera encore, chemin faisant, quelques renseignements complémentaires sur ces substances. — On reprendra de même à l'occasion de l'étude des altérations pathologiques de certains organes, l'étude de la substance, ou mieux des substances amyloïdes.

Valeur alimentaire des diverses matières protéiques. — Toutes les matières protéiques que l'on vient d'énumérer n'ont pas la même signification alimentaire, et l'on a déjà fait observer précédemment que la notion chimique d'albuminoïde, par suite de l'extension qu'elle a reçue dans ces dernières années, est devenue bien plus compréhensive que la notion alimentaire. Ainsi il est probable que les matières protéiques de la famille des albumoïdes (kératine, élastine, etc.), ne sauraient constituer un aliment azoté, susceptible de suffire à l'entretien de la vie des vertébrés supérieurs. Il convient donc de préciser ce point et d'indiquer ce que l'on entendra dans la suite par *aliment albuminoïde*, ou plus simplement *aliment azoté*.

On a déjà insisté sur ce fait que l'analyse chimique ne fournit que des indications, des probabilités, et que seule l'expérimentation physiologique permet de fixer le caractère alimentaire d'une substance. On ne saurait, à cet égard, citer de meilleur exemple que la gélatine. L'étude des produits d'oxydation, de

(1) Würtz, *Chimie biologique*. Paris, 1880, p. 139.

décomposition ne permet pas de conclure à une différence *de nature* entre la gélatine et une matière protéique alimentaire par excellence, comme l'albumine de l'œuf (1), et l'expérimentation physiologique pouvait seule nous apprendre si la gélatine peut suffire dans notre organisme à la réfection des tissus, c'est-à-dire à la production d'albuminoïdes proprement dits.

Cette question, qui a donné lieu à un débat prolongé et retentissant, a été tranchée par les expériences bien connues de Voit (2) qui, ayant nourri des chiens exclusivement avec de la gélatine ou avec un mélange de gélatine et de graisse, observa que ces animaux éliminaient par leurs urines plus d'azote que n'en contenait la gélatine ingérée et qu'ils vivaient par conséquent, au moins en partie, aux dépens de l'albumine de leurs tissus. Mais lorsqu'à une ration en albuminoïdes insuffisante en elle-même pour couvrir les pertes en azote de l'organisme, on ajoutait une quantité convenable de gélatine, on parvenait à réaliser l'état d'entretien en ce qui concerne l'azote, c'est-à-dire que l'animal n'éliminait pas plus d'azote qu'il n'en trouvait dans sa ration. La gélatine ne peut donc tenir la place que d'une fraction de la ration d'albuminoïdes. D'autres problèmes se posent encore au sujet de la gélatine, mais qui ne sauraient être examinés ici. Ils trouveront leur place dans le chapitre consacré aux mutations de matière.

C'est par des recherches du même genre que la valeur alimentaire des diverses matières albuminoïdes pourrait être rigoureusement établie. Ajoutons immédiatement que pour un grand nombre d'albuminoïdes la question se trouve résolue depuis longtemps par l'observation quotidienne. Les albumines, les globulines, la fibrine, la caséine, etc., sont contenues en abondance dans un grand nombre d'aliments dont une expérience quotidienne a montré la haute valeur alimentaire. On en peut dire autant des principaux albuminoïdes d'origine végétale. Pour ce qui regarde les alcali-albumines, les acidalbumines (3), les albumoses, leur apparition transitoire parmi les produits de la digestion gastrique et intestinale des albuminoïdes qu'on vient d'énumérer plus haut, établit suffisamment leur valeur alimentaire. Enfin de nombreux travaux ont démontré que des animaux nourris avec des aliments dans lesquels l'albumine est remplacée par la peptone prospèrent et augmentent de poids (4), et ce résultat a été étendu à l'homme par Leube (5).

On ne possède que des indications éparses sur les autres matières albuminoïdes. Le tissu cartilagineux disparaît presque complètement dans le tube digestif du chien. Des essais précis sur l'homme font encore défaut. La kératine est tout à fait rebelle à la digestion chez les mammifères. Quant au tissu élastique, il est

(1) L'absence de la tyrosine parmi les produits de décomposition de la gélatine sous l'action des alcalis ne saurait pas être mise en avant ici, depuis les recherches récentes de Maly. Il est vrai que la gélatine est un peu plus riche en oxygène, plus pauvre en carbone que les albumines, et que sa chaleur de combustion est moindre que celle d'une albumine.

(2) Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, t. VIII, p. 267, 1872 et t. X, p. 203, 1874

(3) Ces substances prennent à coup sûr naissance aux dépens des albumines, globulines, etc., au cours des opérations culinaires.

(4) P. Plosz, *Pflüger's Arch.*, t. IX, p. 323. — P. Plosz et A. Gyergyai, *ibid.*, t. X, p. 536. — F. Maly, *ibid.*, t. IX, p. 585. — A. Adamkiewicz, *Virchow's Arch.*, t. LXXII, p. 431, et t. LXXV, p. 144.

(5) W. Leube, *Deutsch Arch. f. klin. Med.*, t. X, p. 1.

digéré par le chien, et des essais faits par Horbaczewski (1) avec de l'élastine pure, sur un malade porteur d'une fistule gastrique, semblent démontrer que cette substance est absorbable chez l'homme. Mais ce fait ne prouve rien quant à la valeur alimentaire de ces composés. D'ailleurs, la place qu'ils tiennent dans notre alimentation est tout à fait secondaire.

SUBSTANCES HYDROCARBONÉES.

Pour l'énumération complète et l'histoire chimique des hydrates de carbone, nous renvoyons le lecteur au tome VI, fasc. II, de l'*Encyclopédie chimique* (*Alcools et Phénols*, par M. Prunier, p. 387 et 439.)

On ne donnera ici qu'un court aperçu des hydrocarbonés qui jouent un rôle important dans l'alimentation ou dans l'économie.

Ces composés forment la partie la plus importante des aliments d'origine végétale, dans lesquels ils représentent parfois (céréales, légumineuses...) une masse trois à cinq fois plus considérable que celle de l'eau. Toutes ces substances répondent à la formule générale $C^n(H^2O)^{n'}$, c'est-à-dire qu'à côté du carbone, ils renferment l'hydrogène et l'oxygène dans les proportions nécessaires pour la formation de l'eau, d'où le nom d'*hydrates de carbone* ou d'*hydrocarbonés* appliqué à ces composés.

On peut ranger ces composés en trois catégories :

I. Type $C^6H^{12}O^6$. — Ces corps représentent la famille des glucoses (2), dont les plus importants sont la *dextrose* (glucose ordinaire), la *lévulose*, la *galactose*. La constitution des deux premiers est aujourd'hui établie. Ils représentent, le premier, une aldéhyde et le second une acétone de l'alcool hexatomique, la mannite, relations que l'on exprime par les formules de structure que voici :

Mannite.	Dextrose.	Lévulose.
CH^2OH	CH^2OH	CH^2OH
|	|	|
CHOH	CHOH	CHOH
|	|	|
CHOH	CHOH	CHOH
|	|	|
CHOH	CHOH	CHOH
|	|	|
CHOH	CHOH	CO
|	|	|
CH^2OH	CHO	CH^2OH

Tantôt ces composés figurent primitivement dans nos aliments, tantôt et plus souvent ils prennent naissance dans le tube digestif, par suite du dédoublement d'autres hydrates de carbone plus complexes, dont l'énumération suit, de telle sorte que le type $C^6H^{12}O^6$ représente en définitive la forme sous laquelle la très grande majorité des hydrates de carbone arrivent à l'absorption.

II. Type $C^{12}H^{22}O^{11}$. — Ce groupe est formé par des *bioses* ou *biglucoses*. Ils

(1) Horbaczewski, *Zeitsch f. physiol. Chem.*, t. VI, p. 330, 1882.

(2) Voyez plus haut, p. 11, l'indication des récents travaux de Fischer sur les glucoses.

peuvent être considérés comme résultant de la soudure de deux molécules de glucoses avec élimination d'une molécule d'eau, puisque par hydratation ils se dédoublent en deux corps du type $C^6H^{12}O^6$. Tels sont la *saccharose* ou sucre de canne ou de betterave, dédoublable en dextrose et lévulose; la *lactose*, dédoublable en galactose et dextrose; la *maltose*, dédoublable en deux molécules identiques de dextrose. Exemple :

$$\underset{\text{Saccharose.}}{C^{12}H^{22}O^{11}} + H^2O = \underset{\text{Dextrose.}}{C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Lévulose.}}{C^6H^{12}O^6}.$$

Parmi ces biglucoses, le sucre de canne et le sucre de lait sont abondamment représentés dans notre alimentation habituelle. La maltose est beaucoup plus rare, mais elle prend naissance, comme on va le voir, au cours de la digestion des amylacés. Son apparition n'est pourtant que transitoire, puisque, de même que le sucre de canne et le sucre de lait, la maltose est dédoublée par les sucs digestifs en glucoses, $C^6H^{12}O^6$.

II. **Type $C^{18}H^{32}O^{16}$.** — C'est le groupe de *trioses* ou *triglucoses*. Ils peuvent être considérés comme résultant de la soudure de trois molécules de glucoses avec élimination de deux molécules d'eau. Tels sont le *raffinose*, dédoublable par hydratation en dextrose, lévulose et galactose et le *mélézitose*. Exemple :

$$\underset{\text{Raffinose.}}{C^{18}H^{32}O^{16}} + 2H^2O = \underset{\text{Dextrose.}}{C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Lévulose.}}{C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Galactose.}}{C^6H^{12}O^6}.$$

Ces trioses n'entrent pas en ligne de compte au point de vue de l'alimentation. On ne les a signalés ici que pour montrer la condensation croissante que peut subir le type $C^6H^{12}O^6$. Nous passons maintenant à des substances qui représentent des produits de condensation et de déshydratation d'un ordre plus élevé encore.

III. **Type $(C^6H^{10}O^5)^n$.** — Le poids moléculaire de ces corps nous est encore inconnu, mais le degré n de polymérisation est certainement pour plusieurs d'entre eux égal ou supérieur à trois. Le plus important, au point de vue alimentaire, est l'*amidon*, si abondamment représenté dans les cellules végétales. Il est probable que le grain d'amidon n'est pas formé par une substance unique, mais que ses couches concentriques sont constituées par des hydrocarbonés d'un degré de condensation croissant. La salive et le suc pancréatique le transforment *in vitro* en un mélange de dextrine et de maltose. Mais les conditions de la digestion naturelle sont probablement différentes, et l'on admet généralement que finalement l'amidon est totalement transformé en dextrose.

Dans cette même catégorie rentre la *cellulose*, dont le degré de condensation est peut-être plus élevé que celui de l'amidon. Elle forme les parois de toutes les cellules végétales. Son rôle dans l'alimentation des herbivores est capital, mais chez l'homme son utilisation paraît douteuse. Il est possible que par une série d'hydratation et de dédoublement, elle soit ramenée, comme l'amidon, à des corps du type $C^6H^{12}O^6$.

La *dextrine*, qui apparaît parmi les produits de dédoublement de l'amidon, est par conséquent un hydrate de carbone déjà plus simple. Elle est beaucoup moins abondante dans nos aliments que l'amidon. Il est probable que dans le tube digestif elle se résout finalement en dextrose.

A côté de la dextrine, il faut placer le *glycogène*, que nos aliments ne contiennent en général qu'en très faible quantité. L'histoire chimique de cet hydrate de carbone, dont le rôle est capital dans les phénomènes de la nutrition, sera reprise en détail dans une autre partie de cet ouvrage.

Les *gommes*, les *mucilages* et les *matières pectiques*, si mal connus encore au point de vue chimique, rentrent également dans cette catégorie des hydrates de carbone complexes. Les gommes fournissent sous l'action des acides étendus et chauds, ou bien en présence du suc gastrique ou du suc pancréatique, une matière sucrée. Un dédoublement analogue ne se produit pas, à la vérité, avec les mucilages (mucilage de la graine de lin, des semences de coing, etc...); mais comme ces corps disparaissent dans le tube digestif du chien dans la proportion de 54 à 80 p. 100 (1), il est permis de leur attribuer, comme aussi aux gommes (2), une certaine valeur alimentaire. On ne sait rien sur les destinées des matières pectiques dans le tube digestif et sur leur valeur alimentaire.

CORPS GRAS.

Pour l'histoire chimique complète des corps gras, voyez : *Encyclopédie chimique*, t. VII, fasc. IV, par M. Leidié, p. 535).

Depuis les classiques recherches de Chevreul sur la décomposition des corps gras en savons et en glycérine sous l'influence des alcalis et les belles synthèses opérées par M. Berthelot en 1854, la constitution des corps gras naturels, est parfaitement établie. Ces composés sont des éthers triacides d'un alcool triatomique, la glycérine, ainsi que le figurent les formules ci-après :

$$\begin{array}{cc} CH^2OH & CH^2OR \\ | & | \\ CHOH & CHOR \\ | & | \\ CH^2OH & CH^2OR \\ \text{Glycérine.} & \text{Corps gras.} \end{array}$$

R représentant un radical d'acide gras monoatomique. Les corps gras sont donc les *triglycérides* de ces acides gras. Par l'action des alcalis, le corps gras se dédouble en ses deux termes constituants, l'acide gras qui, combiné à l'alcali, se sépare sous la forme d'un *savon*, et la glycérine.

$$\begin{array}{ccccccc} CH^2OR & & KOH & & CH^2OH & & R.OK \\ | & & & & | & & \\ CHOR & + & KOH & = & CHOH & + & R.OK \\ | & & & & | & & \\ CH^2OR & & KOH & & CH^2OH & & R.OK \\ \text{Corps gras.} & & \text{Potasse.} & & \text{Glycérine.} & & \text{Savon.} \end{array}$$

Cette opération de la *saponification*, se produit également par simple hydratation, soit sous l'influence de températures élevées, soit à la température de 37°,

(1) Haubert, *Zeit. f. Biol.*, t. X; *Maly's Jahresb.*, t. III, p. 375.

(2) Bauer. *Ibid.* — Le lecteur trouvera là un court historique des premiers essais de Blondlot, Frerichs, Lehmann, sur cette question.

en présence de certains ferments solubles ou enzymes (le ferment pancréatique, par exemple). Le corps gras se dédouble alors par fixation de $3H^2O$ en acide gras libre et en glycérine.

Les acides gras qui sont ainsi combinés à la glycérine appartiennent surtout aux séries $C^nH^{2n}O^2$ (série formique ou acétique) et $C^nH^{2n-2}O^2$ (série acrylique ou oléique), et les plus importants au point de vue physiologique, comme aussi les plus abondamment représentés dans les corps gras végétaux ou animaux sont les acides palmitique, $C^{16}H^{32}O^2$, stéarique, $C^{18}H^{36}O^2$, et oléique, $C^{18}H^{34}O^2$. Les huiles sont principalement constituées par l'éther trioléique de la glycérine ou trioléine, tandis que les graisses animales (suif, etc...) sont un mélange en proportion variable de tripalmitine et de tristéarine, corps gras solides à la température ordinaire, avec la trioléine liquide. Voici la formule de structure de ces trois corps gras :

$$\begin{array}{ccc} CH^2O.C^{16}H^{31}O & CH^2O.C^{18}H^{35}O & CH^2O.C^{18}H^{33}O \\ | & | & | \\ CH\ O.C^{16}H^{31}O & CH\ O.C^{18}H^{35}O & CH\ O.C^{18}H^{33}O \\ | & | & | \\ CH^2O.C^{16}H^{31}O & CH^2O.C^{18}H^{35}O & CH^2O.C^{18}H^{33}O \\ \text{Tripalmitine.} & \text{Tristéarine.} & \text{Trioléine.} \end{array}$$

A ces éthers s'ajoutent le plus souvent en petite quantité ceux d'autres acides gras moins élevés dans la série. Ainsi le beurre est principalement constitué par 68 p. 100 de palmitine et de stéarine, 30 p. 100 d'oléine et 2 p. 100 de triglycérides des acides butyrique, caproïque, caprylique et caprique.

La consistance des diverses graisses animales est déterminée par leur teneur en oléine d'une part, en stéarine et palmitine d'autre part. Voici, d'après Munk (1), la proportion d'acides gras liquides (ac. oléique) et d'acides gras solides à la température ordinaire (ac. palmitique et stéarique) que contiennent les diverses graisses d'origine animale, en allant des moins fusibles aux plus fusibles.

	Ac. oléique p. 100	Acides gras solides p. 100
Graisse de mouton	15	80
— de bœuf	31	64
— de porc	49	46
— d'oie	62	31
— humaine	86	10

On voit que la saponification de 100gr de graisse fournit en moyenne 95gr d'acides gras ; il y a d'autre part mise en liberté de 8,9 p. 100 de glycérine.

Malgré ces variations, les diverses graisses animales ont sensiblement la même composition centésimale. Elle est en moyenne : carbone, 76,5 ; hydrogène, 11,9 ; oxygène, 11,6 p. 100.

Essayons de résumer maintenant les différences les plus caractéristiques qu'offrent entre elles les trois classes d'aliments que nous avons distinguées

(1) J. Munk et Uffelmann, *Die Ernährung des gesunden und kranken Menschen.* Vienne et Leipzig, 1887, p. 106.

jusqu'à présent, et voyons ce qui ressort tout d'abord de la comparaison de leur composition centésimale :

	Albumines	Hydrates de carbone	Corps gras (1)
Carbone	52,2 p.100	44,4 p.100	76,5 p.100
Hydrogène	6,9	6,2	11,9
Oxygène	23,7	49,4	11,6
Azote	15,3	—	—
Soufre	1,9	—	—

Tout d'abord les hydrates de carbone et les graisses qui ne contiennent que du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène et dont la combustion dans l'organisme est presque toujours complète, comme on le verra plus tard, ne peuvent donner comme produits ultimes de leur destruction que de l'eau et de l'acide carbonique. De ces deux produits, le premier se perd dans la masse d'eau qui traverse incessamment l'organisme ; le second s'élimine principalement par le poumon, et il résulte de là que le mouvement nutritif, en ce qui concerne les hydrates de carbone et les graisses, ne peut être suivi directement que par l'étude des produits de la respiration.

Les albuminoïdes, au contraire, fournissent par leur destruction, outre l'eau et l'acide carbonique, des produits de désassimilation azotés (urée, acide urique, etc.) et, en quantité beaucoup moindre, des produits sulfurés qui s'éliminent par les urines. Les mutations de matière, pour ce qui regarde les albuminoïdes, peuvent donc être suivies par l'analyse de l'urine, dont la composition est dans une dépendance étroite vis-à-vis du mouvement nutritif des principes azotés. L'urine reste au contraire, pour ainsi dire, étrangère à toute l'histoire physiologique des hydrocarbonés et des graisses. Notons encore, au point de vue pathologique, combien l'élimination des déchets de l'aliment albuminoïde intéresse directement la pathologie rénale (sans doute aussi d'autres affections, urémie, etc....), tandis que le médecin n'a que rarement à se préoccuper de l'élimination des déchets (eau et acide carbonique) que fournissent les graisses et les hydrates de carbone.

On remarquera en outre la richesse considérable en carbone et la faible teneur en oxygène des corps gras, circonstances qui expliquent l'énergie calorifique considérable de ces composés (voy. le paragraphe suivant, p. 100). L'oxygène est au contraire contenu dans les hydrates de carbone en proportion beaucoup plus considérable, puisqu'il suffit à transformer en eau tout l'hydrogène de ces composés.

Un dernier point mérite d'attirer notre attention : c'est la complexité relative de la molécule des trois catégories d'aliments. Tandis que celle des corps gras, et surtout celle des hydrates de carbone, sont relativement petites, la molécule des albuminoïdes nous apparaît comme un édifice très élevé et extrêmement complexe. C'est ce qui ressort suffisamment des formules (2) que nous rappelons ici, avec les poids moléculaires correspondants.

(1) On a pris ici comme type l'albumine de l'œuf et l'amidon ; pour les corps gras, on a indiqué la composition moyenne citée plus haut.

(2) On a adopté pour l'amidon la formule $(C^6H^{10}O^5)^3$ (?), qui peut être considérée sans doute comme expression minima.

Hydrates de carbones.

Amidon	$(C^6H^{10}O^5)^3$	= 486
Saccharose	$C^{12}H^{22}O^{11}$	= 342
Glucose	$C^6H^{12}O^6$	= 180

Corps gras.

Tripalmitine	$C^{51}H^{98}O^6$	= 706
Tristéarine	$C^{37}H^{110}O^6$	= 890
Trioléine	$C^{57}H^{104}O^6$	= 884

Matières albuminoïdes.

Albumine de l'œuf (Harnack)	$C^{204}H^{322}Az^{52}O^{66}S^2$	= 4618
— (Schützenberger)	$C^{240}H^{392}Az^{65}O^{75}S^3$	= 5478
— (Gautier).	$C^{250}H^{409}Az^{67}O^{81}S^3$	= 5739
Globulines des semences de courges	$C^{292}H^{481}Az^{90}O^{83}S^2$	= 6637
Albumine de l'hémoglobine du cheval.	$C^{680}H^{1098}Az^{210}O^{241}S^2$	= 16218
— chien.	$C^{726}H^{1171}Az^{191}O^{214}S^3$	= 16077

On voit de quelle hauteur l'édifice moléculaire des albuminoïdes domine celui des graisses et des hydrocarbonés, et l'on s'explique l'infinie variété des produits que peut engendrer dans l'organisme la régression des matières protéiques. De ce complexus chimique ne dérivent pas seulement toute la série des produits azotés de désassimilation, urée, acide urique, créatinine, corps xanthiques, acides biliaires, etc..., et toutes ces substances alcaloïdiques, ptomaïnes, leucomaïnes et corps analogues dont la découverte a marqué une ère nouvelle dans le développement de la physiologie pathologique, mais on conçoit que de la partie non azotée de la molécule puissent se séparer des fragments capables d'engendrer un nombre considérable de corps et en particulier des graisses et des hydrates de carbone. Et de fait la physiologie a nettement établi la production des corps gras et celle du glycogène aux dépens des aliments azotés.

Ainsi la désassimilation des albuminoïdes intéresse l'ensemble même des phénomènes de la nutrition. D'ailleurs ces substances ne forment-elles pas la partie essentielle du protoplasma de la cellule, véritable foyer de tous les processus chimiques de la vie normale ou pathologique, si bien que tout le mouvement de la nutrition se fait par les matières albuminoïdes ou les touche à un degré quelconque. La connaissance de la constitution des matières protéiques, de leurs produits de dédoublement dans des conditions déterminées, est le problème fondamental de la chimie physiologique.

§ 4. — CHALEURS DE COMBUSTION DES PRINCIPAUX ALIMENTS SIMPLES.

Les trois catégories d'aliments simples que l'on vient de distinguer représentent à poids égal des quantités d'énergie très différentes que l'on peut exprimer par le nombre de calories fournies par la combustion totale de l'unité de poids de chacune de ces substances.

Ces déterminations calorimétriques, commencées il y a une quarantaine d'années par Favre et Silbermann (1), ont été reprises et continuées par Frankland (2), puis à l'aide d'une méthode plus précise par Stohmann (3) et Rechenberg et enfin par Danilewsky (4) et Rubner (5). Le principal obstacle que l'on rencontre dans des déterminations de ce genre réside dans la difficulté de faire subir, dans un temps relativement court, une combustion *totale* à des substances aussi complexes et aussi résistantes que des albuminoïdes, des corps gras et des hydrocarbonés. De là des causes d'erreur qui n'ont pu être qu'incomplètement évitées par les expérimentateurs que l'on vient de citer. Néanmoins les résultats qu'ils ont obtenus et que reproduisent encore aujourd'hui la plupart des traités, ont représenté pour toute la physiologie de la nutrition et des mutations de matière une précieuse acquisition.

Des résultats d'une exactitude remarquable et répondant à toutes les exigences scientifiques ont été réunis durant ces dernières années par Berthelot et ses élèves à l'aide du procédé de la bombe calorimétrique. Les matières difficilement combustibles sont brûlées dans une bombe platinée, au sein d'une atmosphère d'oxygène comprimé à 25 atmosphères. La combustion est totale et pour ainsi dire instantanée, ce qui élimine toute correction due au refroidissement. Le carbone et l'hydrogène sont totalement transformés en acide carbonique et en eau, le soufre des matières albuminoïdes en acide sulfurique, l'azote est mis en liberté à l'état élémentaire. Grâce à cette méthode, toute une série de données numériques qui sont à la base de la physiologie, et plus spécialement de la thermochimie animale, ont pu être soumises à une revision rigoureuse.

Voici les plus importantes parmi ces données; elles ont trait aux trois catégories d'aliments simples que nous avons distinguées plus haut et à quelques-uns de leurs produits de décomposition (urée, ac. urique, etc.).

Ces résultats sont rapportés à 1gr de substance et sont exprimés en petites calories (6).

Chaleurs de combustion des principales matières albuminoïdes (7).

Albumine de l'œuf	5690	Jaune d'œuf (8)	8124
Fibrine du sang	5532	Fibrine végétale	5836
Chair musculaire (dégraissée)	5731	Gluten brut	5995
Hémoglobine (cheval)	5915	Colle de poisson	5242
Caséine	5629	Fibroïne	5097
Osséine	5414	Laine	5567
Chondrine	5346	Chitine	4655
Vitelline	5784	Tunicine	4163

(1) Favre et Silbermann, *Ann. de Chim. et de Phys.* (3), t. XXXIV, p. 357, 1852.

(2) Frankland, *Revue scientifique*, 1867, p. 81.

(3) Stohmann, *Journ. f. prakt. Chem.* (nouvelle série), t. XXII, p. 1 et 223, 1880; t. XXXI, p. 273 et XXXII, 80, 93 et 407, 1885.

(4) Danilewski, *Med. Centralbl.*, 1881, p. 465 et *Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 237, 1885.

(5) Rubner, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXI, p. 250 et 337, 1885.

(6) C'est la quantité de chaleur nécessaire pour élever de 1° la température de 1gr d'eau.

(7) Berthelot et André, *Comptes rendus*, t. CX, p. 884, 1890. — *Ann. de Chim. et de Phys.* 1891, t. XXII, p. 25.

(8) On a fait figurer ici, à côté de la chaleur de combustion de la vitelline, celle du jaune d'œuf total, c'est-à-dire d'un mélange de matières albuminoïdes et de corps gras. La présence de ces derniers a pour effet d'élever considérablement la chaleur de combustion du mélange.

Urée (1)	2.530
Acide urique (2)	2.754
Acide hippurique (3)	5.659

Chaleurs de combustion des principaux hydrates de carbone (4).

Cellulose	4209	Lactose	3777
Amidon	4228	Saccharose	3962
Inuline	4187	Maltose (hydrate)	3932
Dextrine	4180	Glucose	3762

Chaleurs de combustion des corps gras, de la glycérine et de quelques acides gras (5).

Acide caprylique (L)	7907	Trilaurine (L.)	8945
— nonylique (L.)	8147	Trimyristine (L.)	9143
— laurique (L.)	8798	Graisse de porc (St)	9380
— myristique (L.)	9042	— de mouton (St.)	9406
— palmitique (L.)	9264	— humaine (St.)	9398
— stéarique (L)	9443	Huile d'olive (St.)	9328
Glycérine (St.)	4317	Beurre (St.)	9192

Les chiffres relatifs aux hydrates de carbone et aux graisses, c'est-à-dire aux principes alimentaires non azotés, sont l'expression suffisamment exacte des quantités d'énergie que ces substances apportent à l'organisme et qui sont mises en liberté au cours de leur désassimilation, puisque la destruction organique des aliments non azotés aboutit sensiblement aux mêmes produits, eau et acide carbonique, que leur combustion dans le calorimètre. Il n'en est pas de même pour ce qui regarde les matières albuminoïdes, dont l'azote est mis en liberté à l'état élémentaire dans le calorimètre, tandis que l'organisme l'élimine sous la forme de produits azotés complexes. La chaleur de combustion de ces produits azotés est donc à retrancher de celle des matières albuminoïdes, si l'on veut avoir une expression suffisamment approchée de l'énergie fournie dans l'organisme par cette catégorie d'aliments. L'observation montre que chez l'homme les 9/10 environ de l'azote s'éliminent à l'état d'urée ; le reste étant excrété sous la forme de produits moins simplifiés (ac. urique, créatinine, corps du groupe xan-

(1) Berthelot et Petit, *Ann. de chim. et de phys.* (6), t. XX, p. 13, 1890.

(2) Matignon, *Comptes rendus*, t. CX, p. 1267, 1890.

(3) Berthelot et André, *Comptes rendus*, t. CX, p. 884, 1890. — *Ann. de Chim. et de Phys.*, t. XXII, p. 5, 1891.

(4) Toutes ces déterminations sont de Berthelot et Vieille (*Comptes rendus*, t. CII, p. 1284, 1886), sauf celle qui est relative à la maltose et qui est due à Rechenberg (*loc. cit.*). — Voyez aussi : Berthelot, *Comptes rendus*, t. CIV, p. 1571, 1887.

(5) La préparation synthétique des graisses offre de très grandes difficultés; d'autre part, les corps gras naturels sont des mélanges de glycérides dont la séparation exacte est à peu près impossible. Louguinine a pu cependant déterminer directement la chaleur de combustion de la trilaurine et de la trimyristine de la glycérine sur des matériaux d'une pureté suffisante. On a, de plus, introduit dans ce tableau les chaleurs de combustion de quelques graisses naturelles, c'est-à-dire de mélanges en proportions variables de divers principes gras. Ces derniers chiffres sont de Stohmann. (Louguinine, *Ann. de Chim. et de Phys.* (6), 1887, t. XI, p. 220, et Stohmann, *Journ. f. prakt. Chem.*, nouvelle suite, t. XXXI, p. 273, 1885.)

thique, etc.). On peut, dans les circonstances normales, faire abstraction de ces substances et admettre que tout l'azote des albuminoïdes s'élimine à l'état d'urée. Or, 100gr de matière albuminoïde contiennent *en moyenne* 16gr d'azote ; comme 1gr d'azote correspond à 2,143 d'urée, ces 16gr d'azote fournissent 34,29 d'urée. En chiffres ronds les albuminoïdes fourniraient donc, en urée, environ le tiers de leur propre poids. Il faut donc, des chaleurs de combustion des albuminoïdes citées plus haut, retrancher le tiers de la chaleur de combustion de l'urée, soit environ 850 calories (1). Cette correction s'élève en moyenne aux quinze ou seize centièmes de la chaleur de combustion totale.

Le fait que la combustion intraorganique des aliments azotés s'arrête, pour la partie azotée de la molécule, à l'urée au lieu d'aboutir à l'azote libre, est donc la cause d'un déficit sensible. Ce déficit est plus considérable encore lorsqu'il y a production d'acide urique ou d'acide hippurique, corps moins simplifiés que l'urée et dont la chaleur de combustion est sensiblement plus forte. Toutes ces questions seront reprises dans une autre partie de l'ouvrage, quand viendra l'étude générale des mutations de matières dans l'organisme et de la production de la chaleur animale.

En résumé, et en tenant compte de la correction qu'on vient de formuler relativement aux albuminoïdes, c'est-à-dire en supposant que tout l'azote de ces substances s'élimine à l'état d'urée ; en remarquant, en outre, que la masse principale des hydrates de carbone de notre alimentation est constituée par les féculents tels que l'amidon, on peut attribuer, en chiffres ronds, les valeurs moyennes suivantes aux chaleurs de combustion des trois catégories d'aliments, pour 1gr de substance (sèche à 120°).

Corps gras	9.400cal
Albuminoïdes	4 850
Hydrates de carbone	4.200

Il peut être utile, en vue de certains rapprochements, de rapporter les chaleurs de combustion non plus à 1gr de matière, mais à un poids de matière tel qu'il contienne 1gr de carbone. Il vient alors pour un *gramme carbone* de la matière.

Corps gras (2).	12.400cal
Albuminoïdes	9.370
Hydrates de carbone.	9.470

On voit que les corps gras l'emportent en puissance calorifique sur les deux autres catégories de principes alimentaires, ce qui était à prévoir, attendu qu'il s'agit de substances qui ne renferment que très peu d'oxygène déjà combiné et susceptible de faire disparaître en tout ou partie l'influence calorifique de l'hydrogène. On verra plus tard l'influence capitale que jouent les corps gras dans

(1) Cette règle n'est qu'approchée puisque la teneur en azote des matières albuminoïdes s'éloigne assez sensiblement pour certains d'entre eux du chiffre moyen de 16 p. 100. Pour l'albumine de l'œuf citée dans le tableau de la page 99, et qui contenait exactement 15,43 p. 100 d'azote, la chaleur de combustion (5690cal) est à diminuer de 833, ce qui la ramène à 4857cal.

(2) Le chiffre oscille entre 12.200cal et 12.500cal. (Berthelot et André, *Comptes rendus*, t. CX, p. 925, 1890.)

le phénomène de la thermogenèse animale. A l'état normal la combustion des graisses est complète : elle aboutit à l'eau et à l'acide carbonique et cette oxydation totale produit une quantité de chaleur considérable. Mais lorsque, faute d'un exercice musculaire et d'une activité respiratoire suffisants, l'organisme a perdu la propriété de brûler les corps gras, ceux-ci se déposent de tous côtés et encombrent les tissus. Les aliments gras qui possèdent la puissance calorifique la plus considérable sont aussi ceux qui cessent les premiers de fournir leur énergie à une organisation affaiblie (1).

Les hydrates de carbone et les albuminoïdes s'équivalent à peu près en ce qui concerne la quantité d'énergie qu'ils apportent, à poids égal, à l'organisme. On verra dans la suite que les premiers sont la source sinon exclusive du moins prépondérante de l'énergie dépensée par le fait du travail musculaire. Cette réserve d'énergie immanente aux hydrates de carbone est considérable et l'organisme subit à cet égard une perte énorme, dans les cas pathologiques (diabète) où ces corps s'éliminent en nature, l'économie ne développant plus à un degré suffisant les agents capables d'assurer, comme à l'état normal, l'oxydation complète des hydrates de carbone, introduits par l'alimentation ainsi que de ceux qu'elle élabore elle-même dans ses tissus.

Quant aux albuminoïdes, on ne saurait dire encore à quelles fonctions physiologiques spéciales correspond leur destruction dans l'organisme, ni pourquoi cette catégorie d'aliments ne saurait être remplacée par aucune autre. On comprend à la vérité qu'une certaine quantité d'albumine soit quotidiennement nécessaire pour réparer les pertes inévitables en matières azotées que nous subissons par la desquamation épithéliale, par la chute des cheveux, des ongles, par l'excrétion intestinale (voy. p. 114, la note relative à une expérience de Voit), et bronchique, par l'élimination du sperme, etc.... Mais le tiers ou le quart de notre ration azotée minima suffirait largement pour couvrir ces pertes d'azote qui s'élèvent à peine à quelques grammes (2), et l'on s'explique mal que notre organisme ait besoin d'une quantité trois à quatre fois plus considérable de matière protéique, d'autant plus qu'il est bien établi aujourd'hui que le travail musculaire consomme surtout des hydrates de carbone.

A quelles fonctions physiologiques correspond la destruction de ce surplus d'albuminoïdes et pourquoi l'énergie fournie par cette destruction ne peut-elle pas être empruntée aussi bien aux graisses et aux hydrocarbonés? C'est ce que nous ignorons encore à peu près totalement. On verra, dans la dernière partie de cet ouvrage, quelles sont les hypothèses que l'on peut aujourd'hui hasarder à ce sujet, mais il était utile, après avoir comparé les trois catégories d'aliments au point de vue physico-chimique, de les rapprocher aussi, dès à présent, bien que très sommairement, au point de vue de leur rôle physiologique.

(1) Berthelot et André, *loc. cit.*, p. 933.

(2) La grandeur de ces diverses pertes en azote sera établie plus tard dans l'étude d'ensemble des mutations de matière.

CHAPITRE IV.

LES ALIMENTS COMPLEXES.

§ I. — GÉNÉRALITÉS.

Les trois espèces d'aliments organiques que nous avons distinguées jusqu'à présent nous sont offerts par le règne animal ou végétal sous la forme de mélanges plus ou moins complexes (viandes, légumes, etc....), que nous appellerons *aliments complexes*, par opposition aux *aliments simples*, tels que les albuminoïdes, les corps gras et les hydrates de carbone. Une connaissance préalable de ces mélanges alimentaires est indispensable à l'étude de la digestion et même de la nutrition tout entière, car, selon qu'un organisme pourvoit à ses besoins par telle ou telle association de ces aliments complexes, les conditions de la digestion et de la nutrition se trouvent sensiblement modifiées. Il est presque superflu d'insister sur ce point. Sans doute les phénomènes intimes de la nutrition ne varient guère d'un herbivore à un carnivore; mais aux différences profondes que présentent les matériaux alimentaires auxquels ces deux catégories d'organismes empruntent leur ration quotidienne d'aliments simples, répondent toute une série de phénomènes d'adaptation, phénomènes variables de l'herbivore au carnivore, et grâce auxquels précisément l'acte de la nutrition, dans ce qu'il a de plus intime et de plus général, reste toujours identique malgré les différences extérieures de l'alimentation.

C'est ainsi que l'énorme longueur de leur tube digestif permet aux grands ruminants d'extraire de matériaux alimentaires très pauvres en albumine, comme l'herbe, une ration suffisante de matières protéiques. C'est ainsi que les herbivores trouvent dans leurs aliments, en quantité surabondante, les alcalins (potasse, soude, etc....) nécessaires à la saturation des substances acides auxquelles donnent naissance les phénomènes de décomposition et de combustion intra-organiques, tandis qu'au contraire l'alimentation animale n'apporte souvent avec elle qu'une proportion insuffisante de principes alcalins. Mais l'organisme du carnivore supplée lui-même à cette insuffisance par un mécanisme compensateur, grâce auquel la production d'ammoniaque aux dépens de l'azote des albu-

minoïdes est augmentée ou diminuée, selon la quantité de principes acides formés et d'alcalis fixes disponibles.

On verra, d'autre part, que la digestibilité des divers aliments simples, ou mieux leur coefficient d'utilisation dans le tube digestif, est très variable selon la nature de l'aliment complexe auquel on s'adresse. Ainsi, tandis que l'albumine de la viande disparaît presque complètement dans le tube digestif de l'homme, celle de la pomme de terre n'est digérée et absorbée que dans la proportion d'environ 70 p. 100, et comme les matières protéiques sont peu abondantes dans la pomme de terre, celle-ci ne peut fournir à l'organisme une ration suffisante de matières azotées que si elle est ingérée en quantités considérables. Mais on introduit ainsi dans l'économie une énorme proportion à la fois de substances amylacées et de substances minérales, et en particulier des sels de potassium : de là, diverses conséquences intéressantes au point de vue de la digestion et de la nutrition générale. On pourrait multiplier les exemples de ce genre; ceux que l'on vient de citer démontrent suffisamment la nécessité d'une étude préalable des matériaux alimentaires complexes, d'origine végétale et animale.

§ II. — COMPOSITION DES ALIMENTS COMPLEXES D'ORIGINE ANIMALE ET VÉGÉTALE.

Les tableaux suivants résument la composition des aliments complexes les plus habituellement consommés (1). Quelques explications sur la signification de ces données analytiques sont ici nécessaires.

On a désigné par la rubrique : *matières azotées*, les matières albuminoïdes. Il faut remarquer que le dosage de ces substances ne se fait pas en général directement. On se contente de déterminer la proportion d'azote contenue dans l'aliment analysé et on en déduit par le calcul (2) la teneur en albuminoïde, en admettant : 1° que tout l'azote dosé provient des matières protéiques; 2° que ces dernières contiennent toutes 16 p. 100 d'azote. Mais ces deux hypothèses ne peuvent être admises que comme des approximations. En effet, nos aliments contiennent, à côté des matières albuminoïdes, d'autres substances azotées (créatine, acides amidés, nitrates, sels ammoniacaux, etc....) qui n'ont aucune valeur alimentaire. Pour les aliments azotés d'origine animale, tels que la viande, le lait, le fromage, l'erreur commise de ce chef est médiocre. Elle est considérable au contraire pour certains aliments végétaux, tels que les pommes de terre, et surtout les betteraves, qui contiennent de fortes proportions d'acides amidés et de

(1) Ces chiffres sont extraits de l'important ouvrage de J. Kœnig (*Chemische Zusammensetzung der menschlichen Nahrungs-und Genussmittel*, 3e éd., Berlin, 1889), qui contient les résultats détaillés de toutes les analyses de substances alimentaires faites par les chimistes des divers pays durant les quarante ou cinquante dernières années, avec renvoi aux mémoires originaux et indication sommaire des méthodes analytiques employées. L'ouvrage, qui renferme près de 900 pages de tableaux d'analyses, contient en outre une revue générale des divers travaux sur la nutrition.

(2) En multipliant le poids d'azote trouvé par le facteur 6,25.

nitrates (1). C. Bœhmer a signalé certains légumes (asperges, choux-fleurs, etc....) qui renferment jusqu'à 20 et 50 p. 100 de leur azote sous la forme de substances azotées autres que les matières albuminoïdes (2). Il résulte de là, pour la teneur en albuminoïdes d'un certain nombre d'aliments, un chiffre trop élevé.

Une autre cause d'erreur tient à ce fait que l'on confond, par ce procédé d'analyse sommaire, des matières albuminoïdes de valeur alimentaire fort différente. Ainsi la viande contient, à côté de ses albumines musculaires, une assez forte proportion de tissu conjonctif, c'est-à-dire de substances transformables en gélatine. Or, cette dernière est loin de posséder, comme on l'a indiqué plus haut, la même valeur que les albuminoïdes vrais.

Il est inexact d'admettre, d'autre part, que toutes les matières albuminoïdes contiennent 16 p. 100 d'azote. Ce chiffre, suffisamment exact pour la moyenne des matières protéiques animales, est trop faible pour beaucoup d'albuminoïdes végétaux. H. Ritthausen (3) a trouvé dans la conglutine des semences de lupin 18,40 p. 100, dans la gluten-caséine du froment 17,14 p. 100, dans la conglutine des amandes jusqu'à 19,44 p. 100 d'azote. Ici encore, on aboutit à un chiffre trop élevé pour la teneur en albuminoïdes.

Sous la rubrique *corps gras*, on fait figurer en général le poids de l'extrait éthéré. Il est clair que dans cet extrait passent avec les corps gras d'autres substances. Mais l'erreur commise ici est négligeable pour la plupart des matières alimentaires. Elle ne devient sensible que pour quelques aliments végétaux riches en chlorophylle, en matières cireuses ou en huiles aromatiques.

Sous la rubrique *matières extractives non azotées* figurent les poids de substances que l'on trouve en retranchant de 100 le poids de l'eau, des matières azotées, des corps gras et des cendres. Les substances que l'on réunit ainsi sous cette dénomination commune sont principalement constituées par un mélange de sucres divers, d'amidon, de dextrines, de gommes, etc..., c'est-à-dire que leur ensemble représente sensiblement la partie *hydrocarbonée* de l'aliment analysé. Cette partie hydrocarbonée est en général très faible pour les aliments d'origine animale, sauf pour le lait, où elle est représentée presque uniquement par le sucre de lait. Elle est au contraire beaucoup plus abondante dans les aliments d'origine végétale. Mais ici une séparation s'imposait entre les sucres, l'amidon, la dextrine, etc..., qui sont à peu de chose près totalement absorbés dans le tube digestif de l'homme et des animaux, et la cellulose dont la digestibilité est, au moins chez l'homme, des plus médiocres et dont la valeur alimentaire est par suite fort différente.

La *cellulose* est donc dosée à part dans la très grande majorité des analyses qui sont rapportées ci-après. Ces déterminations ont trait à la cellulose proprement dite et aux substances cuticulaires incrustantes. Les résultats cités plus loin ont été obtenus par le procédé de Weender, employé aujourd'hui dans beaucoup de stations agronomiques, et qui consiste à purifier la cellulose brute par un traitement à l'acide sulfurique, puis à la soude, à 1,25 p. 100.

(1) J. Kœnig, *Ibid*, p. 182 et 706.

(2) J. Kœnig, *Ibid*, p. 714.

(3) H. Ritthausen, *Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Ölsamen*, Bonn, 1872. — *Journal für prakt. Chemie*, N. F., 1881, t. XXIII, p. 481, et 1882, t. XXV, p. 130.

Pour un certain nombre d'aliments, l'un ou l'autre des corps hydrocarbonés, le sucre ou l'amidon, sont dosés à part, et figurent dans une colonne particulière, séparés par conséquent des « autres matières extractives non azotées ».

Dans quelques aliments où le *tannin*, les *acides végétaux* (acide malique, par exemple) sont particulièrement abondants, ces corps sont également dosés à part; mais, dans la plupart des tableaux, les substances de ce genre sont englobées dans la masse des *substances extractives non azotées.*

Le chiffre des *matières extractives non azotées* ne représente donc la teneur en aliment hydrocarboné qu'avec une certaine erreur par excès variable avec les divers aliments.

Sous la rubrique *cendres* figurent les poids des résidus obtenus par simple incinération (1).

Les analyses dont le détail suit sont des résultats moyens, calculés par Kœnig sur un nombre souvent très considérable d'analyses. Ces résultats ont donc un caractère de moyennes très générales qui leur donne une valeur pratique sérieuse. Le nombre de ces analyses est indiqué pour chaque aliment dans une colonne particulière. Notons ici que l'élément qui varie dans les limites les plus étendues est en général l'eau. Mais c'est aussi celui dont il est le plus facile de refaire la détermination par une simple dessiccation à 110° de l'aliment complexe sur lequel on expérimente. On reviendra sur ce point dans la dernière partie de cet ouvrage.

On a subdivisé les aliments qui figurent dans ces tableaux en catégories qui ne sont pas toujours — la chose était inévitable — très homogènes. Au groupe intitulé : *viandes*, on a ajouté une analyse de sang et de graisse de bœuf; au groupe intitulé : *laits*, le beurre, le coumys, etc.

(1) On reviendra dans un chapitre ultérieur sur la composition de ces cendres. Des tableaux d'ensemble de la composition des cendres se trouvent réunis dans l'ouvrage très étendu de E. Wolff : *Aschen-Analysen*, etc. Berlin, 1871 et 1880.

I. — Aliments d'origine animale.

DÉSIGNATION DE L'ALIMENT	NOMBRE des analyses	EAU	MATIÈRES azotées	GRAISSE	MATIÈRES extractives non azotées	CENDRES
Viandes (sans os).		p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
Viande de bœuf (très gras)	11	53,05	16,75	29,28	—	0,92
— — (moyennement gras)	42	73,03	20,96	5,41	0,46	1,11
— — (maigre)	13	76,37	20,71	1,74	—	1,18
Viande de veau (gras)	9	72,31	18,88	7,41	0,07	1,33
— — (maigre)	4	78,84	19,86	0,82	—	0,50
Viande de mouton (très gras)	9	53,31	16,62	28,61	0,51	0,93
— — (moyennement gras)	8	75,99	17,11	5,77	—	1,33
Viande de porc (gras)	5	47,40	14,54	37,34	—	0,72
— — (maigre)	10	72,57	20,25	6,81	—	1,10
Viande de cheval	12	74,27	21,71	2,55	0,46	1,01
Sang	21	80,82	18,12	0,18	0,03	0,85
Graisse de bœuf	2	1,33	0,44	98,15	—	0,08
Poissons.						
Saumon	8	64,29	21,60	12,72	—	1,39
Anguille (d'eau douce)	2	57,42	12,83	28,37	0,53	0,85
Hareng	2	74,64	14,55	9,03	—	1,78
Maquereau	8	71,20	19,36	8,08	—	1,36
Brochet	4	79,63	18,42	0,53	0,46	0,96
Cabillaud	6	82,20	16,23	0,33	—	1,36
Hareng salé	3	46,23	18,90	16,89	1,57	16,41
Huitres (chair)	34	80,52	9,04	2,04	6,41	1,96
— (liquide)	34	95,76	1,42	0,03	0,70	2,09
Moules comestibles	1	84,16	8,69	1,12	4,12	1,91
Gibier, oiseaux, etc.						
Lièvre	2	74,16	23,34	1,13	0,19	1,18
Lapin (gras)	1	66,85	21,47	9,76	0,75	1,17
Poule (maigre)	1	76,22	19,72	1,42	1,27	1.37
— (grasse)	1	70,06	18,49	9,34	1,20	0,91
Conserves, etc.						
Poudre de viande sèche (d'Amérique)	10	10,99	69,50	5,84	0,42	13,25
Conserve de viande (Pressed corned beef de Chicago)	10	55,80	29,04	11,54	—	3,62
Extrait de viande (solide)	38	21,64	60,47	—	—	17,89
Peptone de viande de Kochs (solide)	4	40,16	52,16	0,79	—	6,89
— — Kemmerich (solide)	5	33,30	58,17	0,30	—	7,73
Œufs.						
Œuf de poule	4	73,67	12,55	12,11	0,55	1,12
Blanc d'œuf de poule	4	85,50	12,87	0,25	0,77	0,61
Jaune —	5	51,03	16,12	31,39	0,48	1,01
Laits, etc.						
Lait de femme	107	87,41	2,29	3,78	6,21	0,31
— de vache	793	87,17	3,55	3,69	4,88	0,71
— de chèvre	38	85,71	4,29	4,78	4,46	0,76
— de jument	47	90,78	1,99	1,21	5,67	0,35
— de chatte	1	81,63	9,08	3,33	4,91	0,58
— d'ânesse	7	89,64	2,22	1,64	5,99	0,51
— de chienne	28	75,44	11,17	9,57	9,57	0,73
Crême	46	68,82	3,76	22,66	4,23	0,53
Beurre	302	13,59	0,74	84,39	0,62	0,66

DÉSIGNATION DE L'ALIMENT	NOMBRE des analyses	EAU	MATIÈRES azotées	CORPS gras	MATIÈRES extractives non azotées	ALCOOL	ACIDE lactique	CENDRES
		p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
Coumys (de lait de jument)	43	90,44	2,24	1,46	1,77	1,91	0,91	0,42
Coumys (de lait de vache).	11	89,20	2,66	1,83	4,09	1,14	0,55	0,43
Képhir	22	91,21	3,49	1,44	2,41	0,75	1,02	0,68
					HYDROCARBONÉS solubles	HYDROCARBONÉS insolubles	Cellulose	
Farine de Nestlé (à Vevey)	10	6,15	9,91	4,46	42,37	35,04	0,33	1,74
Fromages (1).					MATIÈRES extractives non azotées			
Fromages de crème (genre Gervais).	27	36,33	18,84	40,71	1,02	—	—	3,10
Brie.	11	49,79	18,97	25,87	0,83	—	—	4,54
Roquefort.	7	36,85	25,25	30,61	1,90	—	—	5,39
Gruyère (Emmenthaler).	18	34,38	29,49	29,75	1,46	—	—	4,92
Hollande	5	37,35	32,40	24,61	—	—	—	5,65
Fromages maigres (Parmesan, etc.).	41	46,00	34,06	11,65	3,42	—	—	4,87

(1) Les diverses sortes de fromages que nous citons ici peuvent être divisées en quatre catégories : 1° *Fromage ultra-gras* (genre Gervais); ils sont préparés soit avec de la crème, soit avec du lait entier additionné de crème, et ils contiennent ordinairement plus de graisse que de caséine. — 2° *Fromages gras* (Brie, Emmenthaler, Chester, Rocquefort...); ils sont préparés avec du lait entier et contiennent à peu près autant de corps gras que de caséine. — 3° *Fromages demi-gras* (Hollande...). Ils sont faits avec du lait partiellement écrémé, mélangé ordinairement avec du lait du matin ; la richesse en graisse devient inférieure à celle en caséine. — 4° *Fromages maigres* (Parmesan...); ils sont faits avec du lait partiellement ou totalement écrémé et sont pauvres en corps gras.

Remarques. — La perte de poids que subit la viande lorsqu'on la rotit à point est d'environ 20 p. 100 et porte presqu'exclusivement sur l'eau. La cuisson dans l'eau entraîne une perte de poids plus forte encore : 100^{gr} de bœuf, sans graisse ni os, ne donnent que 56 à 57^{gr} de bouilli. La perte, soit 43-44 centièmes, porte presqu'uniquement sur l'eau (voyez plus loin à l'article : *Bouillon*).

Le poids d'un œuf varie de 50 à 70^{gr}. Les beaux exemplaires pèsent souvent 75^{gr} et même au delà. Les poids respectifs de la coquille, du blanc et du jaune sont entre eux comme 1 : 5 : 2,5 pour l'œuf frais. Il vient donc pour un œuf d'un poids moyen de 60^{gr}, environ 7^{gr} de coquille (humide), 35^{gr} de blanc (contenant 5,5^{gr} d'albumine sèche) et 17,5^{gr} de jaune (contenant 3^{gr} d'albumine et 5,6 de graisse sèches).

II. — Aliments d'origine végétale.

DÉSIGNATION DE L'ALIMENT	NOMBRE des analyses	EAU	MATIÈRES azotées	CORPS gras	MATIÈRES extractives non azotées (1)	CELLULOSE	CENDRES
Céréales et Légumineuses		p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
Froment (nu)	948	13,37	12,04	1,85	68,65	2,31	1,78
Seigle	173	13,37	10,81	1,77	70,21	1,78	2,06
Orge	754	14,05	9,66	1,93	66,99	4,95	2,42
Maïs	137	13,35	9,45	4,29	69,33	2,29	1,29
Riz	41	12,58	6,73	0,88	78,48	0,51	0,82
Pois (*Pisum sativum*)	72	13,92	23,15	1,89	52,68	5,68	2,68
Fève (*Vicia faba*)	63	13,49	25,31	1,68	48,33	8,06	3,13
Haricot (*Phaseolus vulgaris*)	20	11,24	23,66	1,96	55,60	3,88	3,66
Lentilles (*Ervum Lens*)	14	12,33	25,94	1,93	52,84	3,92	3,04
Graines oléagineuses.							
Graines de lin (*linum usitatissimum*)	53	9,23	22,57	33,64	23,33	7,05	4,28
Graines de colza	23	7,28	19,55	42,23	20,78	5,95	4,21
Amandes douces	4	6,02	23,49	53,02	7,84	6,51	3,12
Farines, pâtes, pain.							
Farine de froment (fine)	12	13,87	10,21	0,94	74,71	0,29	0,48
Farine de froment (ordinaire)	29	12,81	12,06	1,36	71,83	0,98	0,96
Farine de seigle	16	13,71	11,57	2,08	69,71	1,59	1,44
Farine d'avoine	11	9,65	13,44	5,92	67,01	1,86	2,12
Farine d'orge	7	14,83	11,38	1,53	71,23	0,45	0,59
Farines amylacées (amidon, arrow-root, tapioca, sagou, etc.) moyennes	21	16,04	1,18	0,06	82,13	0,13	0,36
Nouilles, macaronis	4	13,07	9,02	0,30	76,77	—	0,84
Revalescière du Barry	1	10,56	23,56	1,55	62,02	—	2,31
Pain de gluten	1	48,02	18,86	0,15	31,19	0,44	4,34
Pain de froment (1re qualité)	15	35,59	7,06	0,46	56,58	0,32	1,09
Pain de froment (ordinaire)	15	40,45	6,15	0,44	51,12	0,62	1,22
Pain de seigle	28	42,27	6,11	0,43	49,26	0,49	1,46
Pain d'avoine	5	13,04	8,39	6,03	64,21	5,28	3,05

(1) Voici comment se décomposent pour un certain nombre de céréales les matières extractives non azotées :

	Sucre	Dextrine et gomme	Amidon, etc.
	—	—	—
Froment	3,25	2,54	62,86
Seigle	1,87	4,57	63,77
Orge	1,23	3,75	62,01
Maïs	2,29	2,06	64,98
Riz	0,15	0,77	77,56

DÉSIGNATION DE L'ALIMENT	NOMBRE des analyses	EAU	MATIÈRES azotées	CORPS gras	MATIÈRES extractives non azotées	CELLULOSE	CENDRES
Racines, tubercules, légumes divers, etc.		p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
Pomme de terre (1)	178	74,98	2,08	0,15	21,01	0,69	1,09
Navet (*Brassica napus esculenta*)	105	87,80	1,54	0,21	8,22	1,32	0,91
Rave (*Brassica rapa rapifera*)	53	90,78	1,18	0,22	5,89	1,13	0,80
Betterave (*Beta vulgaris*)	269	87,50	1,34	0,14	8,90	0,98	1,14
Betterave sucrière (2)	34	82,25	1,27	0,12	14,40	1,14	0,82
Carotte (*Daucus carota*)	36	86,79	1,23	0,30	9,17	1,49	1,02
Radis (*Raphanus sativus*)	3	86,92	1,92	0,11	8,43	1,55	1,07
Chou-rave (*Brassica oleracea rapa*). Rave	8	85,89	2,87	0,21	8,18	1,68	1,17
— — Feuilles.	9	86,04	2,03	0,45	7,28	1,55	1,65
Chou pommé (*B. o. capitata*)	7	89,97	1,89	0,20	4,87	1,84	1,23
Chou-fleur (*B. o. botrytis*)	5	90,89	2,48	0,34	4,55	0,91	0,83
Epinards (*Spinacia oleracea*)	3	88,47	3,49	0,58	4,44	0,93	2,09
Pois verts (*Pisum sativum*)	4	78,44	6,35	0,53	12 »	1,87	0,81
Asperge	4	93,75	1,79	0,25	2,63	1,04	0,54
Concombre (*Cucumis sativa*)	4	95,20	1,18	0,09	2,31	0,78	0,44
Melon (*C. Melo*)	5	90,38	1 »	0,32	6,53	1,09	0,68
Laitue pommée	5	94,33	1,41	0,31	2,19	0,73	1,03
[Agar-agar]	1	19,56	2,53		73,60		4,31
Champignon (*Agaricus campestris*) (3)	4	91,28	3,74	0,15	3,51	0,84	0,48

(1) A. Morgen a analysé quarante espèces de pommes de terre au point de vue de la répartition de l'azote. Sur 100 p. d'azote total en poids, il a trouvé :

	Maximum	Minimum	Moyenne
En azote des albuminoïdes	64,64	43,20	55,88
En azote des amides	51,66	30,34	38,52

(J. Kœnig, *loc. cit.*, p. 655.)

(2) Sur les 14,40 p. 100 de matières extractives non azotées, le sucre figurait pour le chiffre moyen de 12,52 p. 100.

(3) Les 3/4 seulement des matières azotées sont constitués par des albuminoïdes; le reste est représenté par des matières extractives azotées (Strohme, *Arch. f. Hyg.*, t. IV, p. 322. — Uffelmann, *Ibid.*, t. VI, p. 105. — Mörner, *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. X, p. 503.

DÉSIGNATION DE L'ALIMENT	NOMBRE des analyses	EAU	MATIÈRES azotées	ACIDE libre (2)	SUCRE	AUTRES matières extractives non azotées	CELLULOSE (3)	CENDRES
Fruits frais.		p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
Pommes (1)	36	84,79	0,36	0,82	7,22	4,81	1,51	0,49
Poires (1)	10	83,03	0,36	0,20	8,26	3,54	4,30	0,31
Prunes (1)	4	81,18	0,78	0,85	6,15	4,92	5,41	0,71
Cerises	9	79,82	0,67	0,91	10,24	1,76	6,07	0,73
Raisins	12	78,17	0,59	0,79	14,36	1,96	3,60	0,53
Fraises	33	87,66	0,54	0,93	6,28	1,01	2,32	0,81
					MATIÈRES sucrées			
Miel	138	20,60	0,76	—	74,64	3,75	—	0,25

(1) Pour les *fruits secs*, la teneur en eau tombe pour les pommes, les poires et les prunes à 30 p. 100 environ.
(2) Exprimé en acide malique.
(3) Y compris les pépins.

DÉSIGNATION de L'ALIMENT	NOMBRE des analyses	EAU	MATIÈRES azotées	CORPS gras	CORPS sucrés	AUTRES substances non azotées	CELLULOSE	ALCALOIDE (2)	CENDRES
		p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
Café (naturel)	4	11,23	12,07	12,27	8,55	33,79 (1)	18,17	1,21	3,92
Café torréfié	4	1,15	13,98	14,48	0,66	45,09 (1)	19,89	1,24	4,75
					Tannin				
Thé.	69	9,51	24,50	7,07	15,65	26,04	11,58	3,58	5,65
Cacao (semences triturées en masses)	7	4,16	13,97	53,03	—	21,81	3,40	1,56	3,63
Poudres de cacao (3) (hollandaises) . . .	4	4,54	19,66	31,61	—	29,86	5,85	1,74	8,48
					Sucre				
Chocolat.	9	1,89	6,18	21,02	54,40	13,27	1,35	0,67	1,89
					Sucre et gomme				
Noix de Kola	5	11,23	8,34	0,52	8,94	54,95	10,80	2,09	3,13
			Saccharose	Glucose	Autres substances non azotées				
Sucre de betterave (qualité moyenne).	—	0,23	98,70	—	0,23	—	—	—	0,84
Glucose (d'amidon).	44	16,99	—	64,33	18,02	—	—	—	0,66

(1) Dans ce chiffre se trouvent compris environ 5 à 7 p. 100 de tannin.

(2) Cette colonne comprend les teneurs en caféine (syn. *théine*) pour le café et le thé, et en théobromine pour le cacao et le chocolat. Ces quantités d'alcaloïde sont comptées à part, en dehors du total 100.

(3) C'est-à-dire cacao partiellement dégraissé.

§ III. — COMPARAISON DES DIVERS ALIMENTS COMPLEXES.

Les tableaux qui précèdent permettent d'établir avec une exactitude suffisante la composition moyenne des mélanges que nous réalisons le plus habituellement par l'association des divers aliments complexes, végétaux ou animaux. Ces mélanges alimentaires doivent être combinés de telle manière qu'il y ait quotidiennement un apport suffisant des trois catégories d'aliments nécessaires à l'entretien, ou, selon les circonstances, à l'accroissement de l'organisme. Ici se poserait donc cette importante question de la « ration alimentaire » qui convient aux divers états d'un organisme, et par là nous serions conduits au cœur même du problème plus général encore des mutations de matières et des transformations de l'énergie chez les êtres vivants.

Ce n'est pas ici le lieu d'approfondir cette question. Il est clair qu'elle ne viendra utilement que dans la dernière partie de cet ouvrage, après l'étude de la

digestion et de l'assimilation, et l'exposé de la chimie physiologique spéciale des divers tissus et organes. Mais quelques notions préliminaires sur la « ration d'entretien » sont indispensables dès à présent, car de la composition de cette ration physiologique découle le choix des divers mélanges alimentaires à l'aide desquels cette ration peut être pratiquement réalisée, et, à son tour, la constitution physico-chimique variable de ces différents mélanges retentit sur l'acte chimique de la digestion. Des notions sommaires sur la composition des rations alimentaires sont par suite un prélude nécessaire à l'étude de la digestion qui fait l'objet de la seconde partie de cet ouvrage.

On ne considèrera ici que le cas le plus simple, qui est celui d'un organisme adulte, ayant atteint son développement complet et n'empruntant à ses aliments que les matériaux nécessaires à la réparation des pertes quotidiennes.

Voici d'abord la composition générale du complexus organique qu'il s'agit de maintenir dans l'état d'entretien. Le corps d'un adulte contient, en moyenne, pour 100 parties en poids (1) :

Eau	66	parties
Matières albuminoïdes	16	—
Graisses	13	—
Cendres	5	—

L'eau forme donc environ les 3/5; les albuminoïdes, 1/6; les corps gras, environ 1/7 à 1/8; les matières minérales, 1/20 du poids du corps. Quant aux matériaux hydrocarbonés, leur proportion est tout à fait négligeable. Les réserves en glycogène, accumulées surtout dans le foie et le muscle, ne représentent qu'une fraction tout à fait minime du poids du corps.

Dans leurs classiques recherches sur la nutrition, Pettenkofer et Voit ont établi que la ration d'entretien d'un adulte fournissant le travail ordinaire d'un ouvrier peut être évalué, en chiffres ronds, ainsi qu'il suit :

			Azote	Carbone
Albumine	118gr	contenant	18gr,0	63gr
Graisses	56	—	—	43
Amidon	500	—	—	186
			18gr,9	292gr

Cette ration peut varier dans des limites assez étendues, en ce qui concerne d'abord les graisses et les hydrates de carbone. La quantité d'amidon peut être considérablement diminuée, si l'on augmente celle des graisses; c'est ce qui a lieu en général dans l'alimentation des classes aisées. On admet que 100gr de graisses tiennent la place de 240gr d'hydrates de carbone.

Il est vrai que des recherches récentes tendent à démontrer que la ration d'albuminoïdes peut être considérablement abaissée au-dessous de 118gr, même quand il y a travail actif, sans que l'économie soit mise en déficit en ce qui concerne les recettes et les dépenses d'azote. Il semble que 100gr d'albumine consti-

(1) Ces chiffres sont des moyennes données par Volkmann (cité par I. Munck und Uffelmann, *Die Ernährung*, etc., Vienne et Leipzig, 1887, p. 17). La teneur en graisses varie seule dans des limites très étendues. Elle oscille entre 9 et 19 p. 100 et peut atteindre chez les femmes jusqu'à 23 p. 100. Chez les animaux soumis à l'engraissement elle peut s'élever à 30 et 40 p. 100.

tuent une ration azotée largement suffisante (1), et, si l'on s'en rapporte aux résultats obtenus récemment par Kumagava (2), ce chiffre pourrait même, dans certaines conditions, être abaissé jusqu'à 53gr.

Quoi qu'il en soit, adoptons ici provisoirement le chiffre de 100gr comme représentant la teneur moyenne en albuminoïde de la ration des vingt-quatre heures.

Étant donné que l'aliment albuminoïde ne peut être remplacé par aucun autre, et qu'au point de vue pratique il est d'autre part le plus coûteux, la richesse en albumine devient l'élément capital dans l'appréciation de la valeur relative des divers aliments complexes qu'on a énumérés plus haut. Envisagés à ce point de vue, ces aliments peuvent être rangés, ainsi qu'il suit, par ordre de richesse croissante en albumine, et en se bornant ici aux types les plus importants fournis par les tableaux qui précèdent.

100 grammes d'aliments à l'état naturel contiennent :

	MATIÈRES albuminoïdes	CORPS GRAS	HYDRATES de carbone
	gr.	gr.	gr.
Pommes	0,4	—	13
Carottes	1,2	0,2	9
Pommes de terre	2	0,1	21
Lait de femme	2,4	4	6
Lait de vache	3,4	4	5
Pain de froment (ordinaire)	6	0,5	57
Riz	8	0,9	77
Blanc d'œuf	13	0,3	—
Poisson gras (anguille)	13	28	—
Jaune d'œuf	16	32	—
Poisson maigre (brochet)	18	0,5	—
Bœuf (maigre)	21	1,5	—
Pois	23	1,9	58
Lentilles	26	1,9	53
Fromage de gruyère	30	30	1,5

Ce qui ressort tout d'abord de ce tableau, c'est l'extrême pauvreté en albuminoïdes de certains aliments végétaux, tels que la pomme de terre. Le lait, le pain et le riz sont sensiblement plus riches. Viennent ensuite les œufs et la viande, qui sont eux-mêmes dépassés par les légumineuses.

Au point de vue du volume occupé par les aliments et de l'effort imposé au tube digestif pour la digestion d'une ration donnée, il est intéressant de calculer, comme le fait Bunge (3) pour ces divers aliments, en partant du tableau précédent, *le poids sous lequel il faut prendre chacun d'eux à l'état frais ou naturel pour avoir 100gr de matière albuminoïde*. Ces poids sont les suivants :

(1) Pflüger et Bohland, dans des expériences très précises sur l'élimination de l'azote, n'ont constaté récemment qu'une décomposition quotidienne de 90 et 93gr d'albumine (*Pflüger's Arch.*, t. XXXVI, p. 165, et t. XXXVIII, p. 1).

(2) Voyez : Lapicque, *De la ration azotée dans l'alimentation*, in : *Médecine moderne*, n° du 1er mai 1890.

(3) Bunge. *Lehrb. d. physiol. Chem.* Leipzig, 1889, p. 68.

Pommes	25 000gr	Poisson gras	750gr
Carottes	8.300	Jaune d'œuf	620
Pommes de terre	5.000	Poisson maigre	550
Lait de femme	4.200	Bœuf	480
Lait de vache	3.000	Pois	430
Pain de froment	1.660	Lentilles	385
Riz	1.250	Fromage de gruyère	330
Blanc d'œuf	750		

Un grand nombre d'aliments d'origine végétale ne peuvent donc fournir à l'organisme les 100gr d'albumine que nous avons considérés provisoirement comme représentant la ration minima en matières protéiques, que s'ils sont ingérés en quantités très considérables.

Or il paraît *a priori* inévitable que la petite quantité d'albumine perdue dans la masse énorme que représentent 5kg de pommes de terre par exemple, n'échappe pas en bonne partie à l'action du suc digestif, et l'on saisit immédiatement la nécessité de déterminer par des essais directs le *coefficient de digestibilité* ou d'*utilisation* des matières protéiques offertes par les divers aliments végétaux ou animaux.

Bien que ces déterminations rentrent à vrai dire dans l'étude du tube digestif, nous en donnerons ici les résultats généraux, parce que le coefficient d'utilisation est pour chaque aliment une caractéristique trop importante pour qu'il ne convienne pas de compléter dès à présent, par l'indication de cette donnée physiologique, l'étude chimique des aliments qui fait l'objet propre de ce chapitre.

Des expériences très intéressantes, bien qu'encore en nombre insuffisant, ont été faites à cet égard sur l'homme. Les plus remarquables et les mieux conduites sont celles de Max Rubner et du physiologiste russe Woroschiloff. Elles ont consisté à déterminer la proportion d'azote contenue d'une part dans une ration donnée, et d'autre part dans les excréments fournis par cette ration. La différence, transformée en albumine par le calcul, représente la quantité de matière protéique absorbée. L'essai doit durer pour le moins deux ou trois jours, et la délimitation des excréments se fait en donnant au sujet avant et puis après l'ingestion de la ration une certaine quantité de lait (Rubner). Les fèces qui correspondent à l'aliment étudié sont ainsi précédées et suivies des excréments jaune clair caractéristiques fournis par le lait. On peut aussi administrer, au début et à la fin de l'expérience, un gramme de noir de fumée dans des cachets de pain azyme (Cramer) (1).

Les résultats fournis par cette méthode sont sujets à plus d'une critique. L'azote des excréments est fourni, en effet, non seulement par les albuminoïdes non digérés, mais encore par les produits azotés provenant des sucs digestifs (mucine, matières colorantes biliaires, etc...) ou de la desquamation, très active probablement, de l'épithélium du tube intestinal (2). H. Rieder et

(1) Rubner, *Zeit, f. Biol.*, t. XV, p. 119. — Cramer, *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. VI, p. 346. — Voy. dans Voit (*Physiol. des allgemeinen Stoffwechsels*, etc., in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. VI, 1re partie, p. 32. Leipzig, 1881), l'indication d'un certain nombre d'autres procédés.

(2) L. Hermann a fait récemment à ce sujet une expérience des plus curieuses. Il isole chez un chien une portion d'intestin de 45 centimètres de long, qu'il sépare par deux sections du reste

F. Muller (1) ont montré que les excréments de chiens soumis à l'inanition contiennent des quantités d'azote assez notables, et que l'ingestion d'aliments non azotés a pour effet d'activer cette élimination d'azote, qui est ainsi portée au double — et même au delà — de sa valeur dans l'état de jeûne (2). On saisit ici une cause d'erreur qui altère le résultat de l'expérience, et d'autant plus fortement, en valeur relative, que l'aliment étudié est plus pauvre en matières protéiques (voy. p. 117). Cela est vrai, d'une manière générale, pour tout aliment simple contenu en faible quantité dans une ration, ainsi que le font remarquer très justement Munk et Uffelmann.

Il faut remarquer encore qu'on ne peut guère déterminer le coefficient d'utilisation d'un aliment qu'en se plaçant, en ce qui concerne le jeu des organes digestifs, dans des conditions plus ou moins anormales, ou tout au moins notablement différentes des conditions normales. Pour étudier l'utilisation des matières protéiques dans des aliments très pauvres en substances azotées, tels que les pommes de terre ou les carottes, il faut, pour que l'expérience porte sur un poids absolu suffisant de matière albuminoïde, élever la ration à plusieurs kilogrammes d'aliment à l'état frais. Or, il est clair que notre tube digestif n'est pas organisé pour maîtriser une masse aussi considérable. Le poids des excréments devient alors énorme (3). Il est clair que dans ces conditions on mesure la digestibilité des matières protéiques de la pomme de terre, par exemple, dans un cas anormal, extrême, et non l'utilisation réelle dans les cas habituels, où l'on ne demande en général à cet aliment qu'un complément plus ou moins grand de la ration azotée. Il est probable que, dans ces conditions moyennes, l'utilisation des albuminoïdes contenus dans ces aliments végétaux peu azotés est meilleure.

Telles sont les réserves qu'il convient de faire en ce qui concerne la valeur des données contenues dans les tableaux suivants.

du tube intestinal. On rétablit d'une part la continuité du tube digestif au moyen d'une suture; d'autre part le segment isolé, muni encore de toutes ses connexions vasculaires est refermé sur lui-même en forme d'anneau à l'aide d'une suture. L'animal, complètement rétabli, est sacrifié au bout de quelques semaines. A l'autopsie on trouve l'anneau rempli d'une masse solide (60gr), d'un gris verdâtre, ayant absolument l'aspect et l'odeur des excréments. Il y avait eu évidemment sécrétion de sucs intestinaux qui s'étaient épaissis ensuite par résorption. La sécrétion intestinale contribue donc plus activement qu'on ne le pensait à la formation des fèces. (L. Hermann, *Pflüger's Arch.*, t. XLVI, p. 93.)

(1) H. Rieder, *Zeit. f. Biol.*, t. XX, p. 378, 1884. — F. Müller, *ibid.*, p. 327.

(2) Un chien éliminait par exemple par jour 0gr,20 d'azote à l'état de jeûne, et 0gr,40 — 0gr,90 lorsqu'il recevait des aliments non azotés (graisse et sucre). Après ingestion de 1.500gr de viande, l'azote des fèces ne s'éleva qu'à 0gr,66 pour un jour. (Müller, *loc. cit.*)

(3) Il s'est élevé dans les expériences de Rubner sur l'alimentation exclusive par les pois et par les carottes respectivement à 927gr et à 1092gr d'excréments humides dans les 24 heures.

DÉSIGNATION DE L'ALIMENT	POIDS ABSOLU d'albumine contenu dans la ration	POIDS d'albumine non absorbée pour 100gr d'albumine ingérée	AUTEURS
Viande de bœuf (deux expériences sur le même sujet)	305gr	2,5gr	Rubner (1).
— — — —	250	2,7	»
Viande de poisson	—	2,2	Atwater (2).
Œufs	142	2,6	Rubner (1).
Lait et fromage	146	2,9	»
— —	151	3,7	»
— —	243	4,9	»
Lait (quatre expériences sur quatre personnes différentes)	81	7,0	»
— — — —	96	6,5	»
— — — —	121	7,7	»
— — — —	161	12,0	»
Lait (sur un seul sujet, moyenne de 3 jours)	80	11,2	Prausnitz (3).
Pain blanc (farine de froment très fine)	64	20,1	Rubner (1).
—	81	18,7	Rubner (1).
—	48	25,7	»
—	55	19,9	E. Meyer (5).
Pain (farine de froment moyenne)	82	24,6	Rubner (4).
— (farine de froment ordin. et farine d'orge)	65	22,2	E. Meyer.
Pain noir (farine de froment du grain entier)	78	30,5	Rubner (1).
— (ordinaire du paysan)	76	32,0	Rubner (4).
— (Pumpernickel.)	59	42,3	E. Meyer.
Gluten de farine de froment	—	2,2	Constantinidi (6).
Macaronis	70	17,1	Rubner (1).
Macaronis avec gluten	142	11,2	»
« Léguminose » (mélange de farine de légumineuses et de farine d'orge en poudre très fine. Deux expériences sur un même sujet)	—	8,2	A. Strumpell (7).
— — — —	—	10,5	»
Lentilles non triturées	—	40,0	»
Pois (écossés, cuits et passés au tamis fin. Deux expériences sur le même sujet)	204	27,8	Rubner (8).
— — — —	127	17,5	»
Haricots (bien cuits avec beurre. Moyenne de 3 jours)	112	30,2	Prausnitz (9).
Pois et pain	—	12-20	Woroschiloff (10).
Maïs (Polenta avec beurre, etc.)	92	19,2	Rubner (1).
Riz	52	25,1	»
Pommes de terre	71	32,0	»
Carottes	41	39,0	»
Lentilles, pommes de terre et pain	—	53,5	Hofmann (11).
Chou pommé (*Brassica oleracea cap.*)	82	18,5	Rubner (1).

(1) M. Rubner, *Zeit. f. Biol.* t. XV, p. 115, 1879; *Maly's Jahresb.*, t. IX, p. 317.
(2) Atwater, *Zeit. f. Biol.*, t. XXIV, p. 16, 1887.
(3) W. Prausnitz, *Zeit. f. Biol.*, t. XXV, p. 533, 1888; *Malys' Jahresb.*, t. XVIII, p. 295.
(4) M Rubner, *Zeit. f. Biol.*, t. XIX, p. 45; *Maly's Jahresb*, t. XIII, p. 384.
(5) G. Mayer, *Zeit. f. Biol.*, t. VII, p. 1, 1871; *Maly's Jahresb.*, t. I, p. 281.
(6) Constantinidi, *Zeit. f. Biol.*, t. XXIII, p. 435.
(7) A. Strumpell, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. XVII, p. 108, 1876; *Maly's Jahresb.*, t. VI, p. 251.
(8) M. Rubner, *Zeit f. Biol.*, t. XVI, p. 119, 1880; *Maly's Jahresb.*, t. X, p. 425.
(9) W. Prausnitz, *Zeit. f. Biol.*, t. XXVI, p. 227; *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 401.
(10) Woroschiloff, cité par Bunge, *Lehrb. d. physiol. Chem.*, Leipzig, 1889, p. 72.
(11) Hofmann, cité par Bunge, *Ibid.*

Ce tableau montre que, pour une ration ordinaire, la digestion des albuminoïdes de la viande et des œufs est à peu près complète, puisque le résidu non digéré n'est que de 2gr,2 à 2gr,7 pour 100gr de matière protéique (1). En réalité, l'utilisation est plus près encore d'être complète. En effet, dans les expériences de Rubner, sur la viande et les œufs, les quantités absolues d'azote contenues dans les excréments des vingt-quatre heures et dans les aliments étaient :

	Poids absolu d'Az contenu dans l'aliment.	Poids absolu d'Az contenu dans les fèces.
Viande.	48,8	1,2
Viande.	40,0	1,1
Œuf	22,8	0,6

Or, Rubner a observé qu'en nourrissant un homme pendant deux jours avec un gâteau composé de sucre, d'amidon et de graisse, et qui ne contenait que 1gr,36 d'azote dans la ration des vingt-quatre heures, les excréments fournissaient 1gr,39 d'azote. A coup sûr, cette quantité d'azote provenait presqu'exclusivement des sucs intestinaux eux-mêmes. L'azote des fèces dans les expériences sur la viande et les œufs peut donc être considéré comme ayant la même origine, et l'utilisation de ces aliments comme étant sensiblement complète.

La digestibilité du lait paraît être moins bonne, à peine égale à celle de la farine des légumineuses. Chez les enfants, elle est meilleure, à en juger par les résultats de Voit, Camerer, Uffelmann et Forster (2). La cuisson du lait ne semble pas influer sensiblement sur sa digestibilité (3). Le képhir paraît être aussi bien digéré que le lait (4).

L'utilisation des matières protéiques du pain est d'autant moins bonne que la farine est moins fine, c'est-à-dire mélangée d'une plus forte proportion des matières cellulosiques du son. On reviendra tout à l'heure sur cette question à propos de la digestibilité des hydrates de carbone. La même remarque s'applique à l'utilisation de l'azote des légumineuses. Le résidu azoté, qui pour l'aliment en poudre fine n'est que 8-10 p. 100, s'élève à 40 p. 100 pour les lentilles entières, non triturées. Enfin les aliments très pauvres en azote ne sont que médiocrement utilisés en ce qui concerne la matière protéique. Les résultats les plus défectueux ont été obtenus avec les pommes de terre et les carottes, qui ont donné des déchets de 32 et de 39 p. 100. Il est vrai que la quantité d'albumine contenue dans la ration d'un jour n'était, pour les carottes, que de 41gr, soit 6gr,5 d'azote. Le poids absolu d'azote trouvé dans les excréments fut de 2gr,5, ce qui donne un déchet apparent de 39 p. 100. Mais si l'on veut, sur les 2gr,5 d'azote, attribuer environ 1gr à l'azote fourni par les sucs digestifs, on voit que le déchet s'abaisse à 25 p. 100. On saisit ici nettement combien les résultats deviennent incertains quand le poids absolu de l'aliment simple étudié — c'est-à-dire ici les matières albuminoïdes — est trop faible. Mais cet inconvénient ne peut être que partiellement évité, car, dans l'expérience citée, le poids des pommes de terre

(1) Sur la digestibilité des peptones de viande, voy. J. Munk, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 402.
(2) Cités par J. Munk et Uffelmann, *Die Ernährung*, etc. Vienne et Leipzig, 1887, p. 124.
(3) Bourquelot, *Médecine moderne*, n° du 27 mars 1890.
(4) Aleksiejew, *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 297.

ingérées était déjà de 3.078gr, celui des carottes de 5.133gr, c'est-à-dire qu'il était presqu'impossible de l'élever davantage.

L'utilisation des matières protéiques du riz paraîtra sans doute bien défectueuse et en contradiction avec ce fait bien établi, à savoir que des populations nombreuses et qui témoignent d'une grande résistance à la fatigue (Japonais, etc...) font du riz la partie principale de leur alimentation. Mais, dans l'unique essai de Rubner, la teneur en azote de la ration ingérée (638gr de riz à l'état cru) n'était que de 8gr,4 (soit 52gr d'albumine), et celle des excréments de 2gr,1. Ici encore, à cause de la faiblesse du poids d'azote ingéré, la cause d'erreur que l'on vient de signaler vicie à coup sûr considérablement le résultat, et fait paraître la digestibilité du riz moins bonne qu'elle ne l'est en réalité (1).

On voit donc qu'un grand nombre d'entre les aliments d'origine végétale ne peuvent que difficilement fournir à l'homme la ration en albuminoïdes dont il a besoin. Ces faits seront repris et développés à propos de l'étude générale des mutations de matière.

L'utilisation des graisses et des hydrates de carbone est en général bien supérieure à celle des albuminoïdes, ainsi que le démontrent les résultats ci-après, extraits des tableaux très étendus donnés par Meyer, Rubner, Prausnitz, etc... (*loc. cit.*), Hultgren et Landergren (2).

DÉSIGNATION DE L'ALIMENT	POIDS ABSOLU de graisse contenue dans la ration	POIDS de graisse non absorbée sur 100gr de graisse ingérée
Lard, viande et pain	191,2	7,8
Lard, beurre, viande et pain (R.)	350,5	12,7
Œufs (R.)	118,5	7,1
Beurre, pain, etc. (R.)	214,5	2,7
Beurre et pommes de terre (R.)	143,8	3,7
Lait (R.)	160	4,6
—	119	5,6
— (moyenne de trois jours) (P.)	111,8	5,05
Pain et beurre (H. et L.)	306-357	4,5
Pain et margarine	261-307	6,1

L'utilisation des diverses graisses est donc en général complète à 5-7 p. 100 près, pour des quantités moyennes. Ce n'est que lorsque l'on dépasse 350gr dans les vingt-quatre heures que le déchet par les excréments commence à devenir considérable. — D'après les opérations de Forster sur un nourrisson âgé de 4 mois, la digestion des corps gras du lait semble moins complète chez les enfants que chez l'adulte. Les excréments contenaient, à côté d'une petite quantité de graisse neutre, une notable proportion d'acides gras, principalement à l'état de sels de chaux (3).

(1) Voy. à ce sujet les expériences que Y. Mory a fait au laboratoire de Tokio sur la nourriture habituelle du paysan japonais. (O. Kellner et Y. Mory, *Zeit. f. Biol.*, t. XXV, p. 102, 1888.) — Le lecteur trouvera là toute la bibliographie relative à cette question.

(2) Hultgren et Landergren, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 399, 1889.

(3) Forster, cité par Munk et Uffelmann, *loc. cit.*, p. 124.

L'utilisation des hydrocarbonés dans le tube digestif est également à peu près complète, sauf en ce qui concerne la cellulose. Les chiffres que nous citons ci-après montrent que le déchet indiqué à cet égard par les divers aliments augmente nettement avec la richesse en enveloppes ou débris cellulosiques (1).

DÉSIGNATION DE L'ALIMENT	POIDS ABSOLU d'hydrate de carbone contenu dans la ration	POIDS d'hydrate de carbone non absorbé sur 100gr d'hydrate de carbone ingéré
	gr.	gr.
Pain (farine de froment fine)	528	1,1
— (farine de froment moyenne)	508	2,57
— (farine du grain entier).	504	7,37
— noir (ordinaire du paysan)	659	10,9
— noir (pumpernickel)	—	13,8
Macaroni.	462	1,2
Riz	493	0,9
Maïs (polenta, etc.).	563	3,2
Pommes de terre	718	7,6
Chou pommé	247	15,4
Carottes	282	18,2

Notre tube digestif est donc en état de résorber des quantités considérables d'hydrocarbonés sans pertes sensibles. Les déchets ne deviennent notables que lorsque les hydrates de carbone facilement digérés, comme l'amidon (surtout lorsqu'il est cuit), sont inclus dans des membranes cellulosiques épaisses, résistantes, ou encore lorsque les hydrates de carbone sont, en proportion sensible, représentés par la cellulose elle-même. C'est ce qui se produit pour le pain noir fait avec le grain entier, les pommes de terre, les carottes. En ce qui concerne le pain, Hultgren et Landergren, dans des expériences faites sur eux-mêmes avec du pain de seigle contenant 9,9 p. 100 de son, ont montré que la quantité d'hydrocarbonés non digérés contenue dans les excréments correspondait très sensiblement au poids de son contenu dans la ration de pain ingérée. La digestion de l'amidon avait donc été complète. Mais on sait depuis longtemps que la présence d'une trop forte proportion de son abaisse le taux d'utilisation des albuminoïdes, ainsi qu'il résulte des essais de Poggiale (2), confirmés par les expériences de T. Meyer sur le « Pumpernickel », si bien qu'il est pécuniairement plus avantageux de se nourrir de pain blanc que de pain noir, malgré la différence de prix.

Cette influence fâcheuse, exercée par les parties cellulosiques sur l'absorption des matières protéiques, est due en partie à l'effet mécanique que la cellulose non digestible exerce sur les parois intestinales, dont elle excite les contractions. Il résulte de là une progression plus rapide du bol alimentaire, qui reste ainsi moins longtemps soumis à l'action des sucs digestifs. Toutefois, dans les cas où

(1) Voy. Rubner, Meyer, *loc. cit.*
(2) Poggiale, *Comptes rendus*, t. XXXVII, p. 173.

la proportion de cellulose n'est pas exagérée, cet inconvénient est compensé par de sérieux avantages. La présence dans nos aliments d'une certaine quantité de cellulose non digestible assure toujours au bol fécal un volume suffisant pour que les contractions péristaltiques de l'intestin soient convenablement excitées et entretenues. A cet égard, la cellulose est tout à fait indispensable aux herbivores, dont le tube digestif est très long. Knierim (1) a montré que des lapins, nourris avec des aliments exempts de cellulose, meurent rapidement d'obstruction intestinale. La digestion reste au contraire normale si l'on ajoute à ces mêmes aliments des rognures de corne que l'on retrouve intégralement dans les excréments et qui ont évidemment suppléé la cellulose. Les carnivores, dont le tube digestif est beaucoup plus court, n'ont point besoin de cet excitant mécanique, mais l'homme ne saurait sans inconvénient s'en passer complètement (2). Bunge (3) estime, avec raison sans doute, que la constipation habituelle ne serait pas, dans les classes aisées, un mal aussi fréquent sans cette crainte exagérée que l'on y professe à l'égard des aliments réputés difficiles à digérer à cause de leur richesse en cellulose (concombres, etc...) (4).

Ajoutons que la cellulose, que les grands ruminants digèrent en partie, n'est pas absolument réfractaire à l'action de nos sucs digestifs, ainsi que Knierim (*loc. cit.*) l'a démontré sur lui-même. La cellulose très tendre de la laitue pommée disparaîtrait dans le tube digestif dans la proportion de 25 p. 100. Rubner a observé, d'autre part, que le son de la farine de froment perd dans le tube digestif environ 27 p. 100 de ses substances non azotées. Mais il est permis de douter que la cellulose soit toujours transformée dans ce procès en composés utilisables (dextrine et sucre), depuis que l'on connaît des micro-organismes qui décomposent cet hydrocarboné en acide carbonique et en gaz des marais (5). L'utilisation de la cellulose pourrait donc n'être qu'apparente.

A propos de l'influence exercée par la cellulose sur l'utilisation des autres aliments et la progression du bol fécal, notons encore que les autres hydrocarbonés peuvent produire un effet analogue lorsqu'ils sont ingérés en quantités très considérables. Dans ces conditions, l'intestin maîtrisant trop lentement la masse

(1) Knierim, *Zeit. f. Biol.*, t. XXI, p. 67, 1885. — Voyez aussi Lunin, *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. V, p. 37, 1881.

(2) Si la longueur du corps est posée égale à 1, celle de l'intestin est représentée :

Chez le chat et le chien, par.	4 à 5
— l'homme, par.	9
— le porc, par.	16
— le bœuf, par	20
— le mouton et la chèvre, par	26

(3) Bunge, *Lehrbuch*, etc., p. 77.

(4) La campagne poursuivie depuis quelques années en Angleterre par la « *Bread Reform League* » qui s'efforce de répandre l'usage du pain fait avec la farine résultant du grain entier, a donc quelque fondement, mais Rubner a montré que la mouture doit être très soignée.

(5) Hoppe-Seyler, *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. X, p. 404, 1886. — Le gaz des marais (CH^4), se trouve fréquemment parmi les gaz intestinaux. Ajoutons cependant que d'après Hasebrock, ce méthane proviendrait surtout de la décomposition putréfactive de la choline. (Hasebrock, *ibid.*, t. XII, p. 143, 1888.

alimentaire qui lui est offerte, il s'installe des fermentations parasites (fermentations lactiques ou butyriques de l'amidon ou du sucre) avec production d'acides libres, qui excitent fortement les contractions intestinales et provoquent même parfois de la diarrhée. Les excréments sont alors de plus en plus acides, en même temps que très aqueux et très volumineux.

CHAPITRE V.

ALIMENTS ORGANIQUES PHOSPHORÉS ET COMBINAISONS ORGANIQUES DU FER.

A côté des aliments, albuminoïdes, graisses, hydrates de carbone, dont on vient d'exposer les propriétés et la répartition dans les divers aliments composés, végétaux ou animaux, on trouve encore une série d'autres substances organiques complexes qui selon toute vraisemblance sont aussi nécessaires à l'entretien de la vie que les albuminoïdes eux-mêmes. Aucune expérience décisive n'a été faite encore sur le rôle alimentaire de ces composés, mais leur présence constante dans la plupart des cellules végétales ou animales ne laisse guère de doute sur leur participation intime et profonde à tout le mouvement chimique de la vie.

Parmi ces substances, les unes, les *nucléines*, se placent à côté des matières albuminoïdes, les autres, les *lécithines* présentent de grandes analogies avec les corps gras; mais comme les unes et les autres sont encore fort mal connues, tant au point de vue de leur valeur nutritive que de leur répartition dans les divers aliments complexes étudiés plus haut (1), il était préférable de rejeter dans un chapitre spécial leur histoire encore si incertaine et si flottante. — On étudiera dans ce chapitre :

1° Les nucléines,

2° Les lécithines,

3° Les combinaisons organiques du fer.

Ces dernières semblent, à la vérité, rentrer surtout dans la catégorie des *nucléines*; mais on leur consacrera ici un paragraphe spécial à cause de la variété et de la complexité des problèmes qui se rattachent à leur étude.

§ 1. NUCLÉINES.

On a réuni sous ce nom une série de substances organiques phosphorées qui ont été extraites d'abord des noyaux cellulaires. Plus tard ces corps ont été trouvés aussi dans des cellules sans noyaux, et dans d'autres conditions encore où une relation avec des noyaux de cellules ne peut plus être saisie.

(1) Voy. p. 60 et 61.

Origine. — La première nucléine a été découverte par Miescher (1) dans les noyaux des globules de pus; plus tard ce savant trouva des corps analogues dans le jaune d'œuf, dans la liqueur spermatique du saumon et d'un certain nombre d'autres poissons et dans celle du taureau. Hoppe-Seyler (2) démontra ensuite la présence de la nucléine dans la levure de bière, le son de froment, les cellules d'une tumeur papillomateuse chez l'homme. On l'a également rencontrée dans les noyaux des globules rouges des oiseaux et des serpents (et en très petite quantité dans le foie de bœuf) (3), dans le cerveau, dans un grand nombre de résidus d'origine végétale (par exemple des tourteaux de graines de pavot) (4), dans des moisissures (5), dans les noyaux d'un grand nombre de cellules végétales (6). D'après Lubavin (7), le résidu insoluble de la digestion pepsique de la caséine est également une nucléine. Enfin Landwehr (8) a extrait une nucléine du mucus des liquides de synoviale, et Bunge a isolé du jaune de l'œuf de poule une nucléine ferrugineuse qui sera étudiée plus loin sous le nom d'*hématogène* (9).

Composition et classification. — Les recherches approfondies de Kossel (10) ont montré que les nucléines de diverses origines diffèrent non seulement par leur composition, mais encore par leurs produits de dédoublement. Voici d'abord les résultats d'un certain nombre d'analyses élémentaires :

ORIGINE des nucléines	C	H	Az	S	P	Fe	AUTEURS
	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	
Levure solide	40,81	5,38	15,98	0,38	6,19	—	Kossel.
Jaune d'œuf	42,11	6,08	14,73	0,55	5,19	0,29	Bunge.
Pus	—	—	14,01	1,85	2,56	—	Miescher.
—	49,58	7,10	15,02	—	2,28	—	Hoppe-Seyler.
Liq. spermat. de saumon.	36,11	5,15	13,09	—	9,59	—	Miescher.

Ces chiffres — et notamment les variations de la teneur en phosphore, élément caractéristique de ces substances — montrent clairement que les nucléines de diverses origines ne sont pas identiques. La même conclusion ressort de l'étude des produits de dédoublement obtenus par l'ébullition prolongée avec

(1) F. Miescher, in Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.*, Berlin, 1866-1871, 4e fasc., p. 441 et 502. — *Maly's Jahresb.*, t. IV, p. 337, 1874.
(2) Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.*, p. 486.
(3) Plósz, *ibid.*, p. 461. — *Pflüger's Arch.*, t. VII, p. 375.
(4) Klinkenberg, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VI, p. 156 et 566.
(5) Stutzer, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VI, p. 572.
(6) Zacharias, *Maly's Jahresb.*, t. XI, p. 99. — Amthor, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IX, p. 131.
(7) Lubavin, *Deutsch. chem. Ges.*, t. X, p. 2237.
(8) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VIII, p. 118.
(9) Bunge, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IX, p. 49. — Voy. aussi : Zaleski, *ibid.*, t. X, p. 499.
(10) Kossel, *ibid.*, t. III, p. 284 ; t. IV, p. 291 ; t. V, p. 152 et 267 ; t. VI, p. 422 ; t. VII, p. 7 ; t. VIII, p. 395 et 404.

l'eau ou par l'action des acides étendus et chauds. C'est en s'appuyant sur ces réactions que Hoppe-Seyler a divisé ces composés en trois catégories :

1° Nucléines dont le dédoublement fournit de l'albumine, de l'hypoxanthine et de l'acide phosphorique :

Nucléines de la levure, du pus et des globules rouges à noyaux.

2° Nucléines se décomposant en albumine et en acide phosphorique :

Nucléines du jaune d'œuf et de la caséine.

3° Nucléines ne donnant comme produits de doublement que de l'hypoxanthine et de l'acide phosphorique :

Nucléines du sperme des poissons.

Le seul produit de dédoublement qui soit commun aux trois catégories est donc l'acide phosphorique. A l'hypoxanthine, il convient d'ajouter encore d'autres corps du groupe xanthique, de la xanthine et de la guanine, et enfin de l'adénine, ce curieux polymère de l'acide cyanhydrique, découvert par Kossel dans le tissu pancréatique. La quantité d'hypoxanthine produite n'est pas constante. Elle s'est élevée dans les expériences de Kossel à 1-2 p. 100 pour la nucléine de levure, à 1 p. 100 pour la nucléine de pus, à 1,97-2,64 p. 100, pour celle des globules rouges de sang d'oie. La nucléine de la levure donne 0,5 p. 100 d'adénine.

Quant à la matière albuminoïde qui résulte du dédoublement des nucléines du premier groupe, sa nature est loin d'être établie avec certitude. Celle que l'on obtient avec la nucléine de la levure est insoluble dans l'eau, difficilement digérée par la pepsine chlorhydrique et très analogue à l'hémiprotéine de Schützenberger. Il se produit, en outre, en quantité notable, une substance analogue à la peptone qui reste dissoute dans le liquide (Kossel).

Préparation. — Elle est variable selon la matière première dont on part. Si l'on emploie la levure de bière solide, on lave d'abord la masse par décantation avec de l'eau. On traite ensuite par de la soude étendue et l'on jette aussitôt sur filtre. Le liquide qui passe est reçu dans de l'acide chlorhydrique étendu. Le précipité qui s'est déposé est recueilli sur un filtre et lavé d'abord à l'acide chlorhydrique étendu, puis à l'alcool. Il est ensuite détaché du filtre et bouilli deux ou trois fois avec de l'alcool absolu, puis desséché dans le vide (Kossel) (1). — Avec le pus, la préparation de la nucléine pure est beaucoup plus longue et plus délicate (Miescher) (2).

La nucléine dérivée de la caséine s'obtient au contraire assez facilement. La solution limpide de la caséine dans de l'acide chlorhydrique à 2-3 p. 100 est additionnée de pepsine et mise à l'étuve à 37°. Il se produit, au bout de quelque temps, un précipité de nucléine, tandis que la caséine-peptone reste en dissolution. Le précipité est redissous plusieurs fois dans l'eau avec addition du minimum d'alcali nécessaire, et reprécipité par l'acide chlorhydrique étendu. On termine en lavant le produit à l'eau, l'alcool et l'éther.

La préparation de l'*hématogène* (nucléine ferrugineuse) de Bunge, sera décrite plus loin (p. 141).

Propriétés. — Les nucléines sont en général des poudres amorphes, incolores ou colorées en jaune ou en brun, insolubles ou très difficilement solubles dans

(1) Kossel, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. III, p. 284.

(2) Miescher, in Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.*, p. 452.

l'eau froide, insolubles aussi dans l'alcool et dans l'éther. Chauffées au delà de 100°, elles se brunissent et se décomposent; quelques-unes donnent un sublimé d'hypoxanthine. Finalement elles laissent un charbon difficile à brûler et qui abandonne à l'eau de l'acide métaphosphorique.

Les nucléines sont solubles dans les alcalis étendus, mais elles subissent à la longue une décomposition, car les acides étendus qui, au début, les précipitent facilement de ces dissolutions, sont sans action au bout d'un certain temps. Elles se dissolvent également dans les acides étendus.

L'eau bouillante les décompose assez rapidement. La réaction devient acide par suite de la mise en liberté d'acide phosphorique. La nucléine de la levure surtout se dédouble aisément dans ces conditions, avec mise en liberté rapide d'une partie de l'acide phosphorique, le reste ne séparant que beaucoup plus lentement. En présence des alcalis ou des acides, ce dédoublement s'opère très rapidement.

Le suc gastrique n'attaque que difficilement les nucléines. Celle de la levure n'est dissoute par la pepsine chlorhydrique qu'au bout de douze heures (Kossel). Celle qui dérive de la caséine n'est pas sensiblement attaquée même au bout de quelques semaines. D'après Bókay (1) la nucléine (du pus) résiste également à l'action de la trypsine, d'où la présence constante de nucléine dans les fèces. Ces réactions sont mises à profit pour l'extraction des nucléines des tissus.

Les nucléines présentent nettement le caractère d'acides faibles. Elles rougissent à l'état humide le papier de tournesol, et donnent avec les métaux et les bases organiques des combinaisons analogues aux sels. Miescher (2) a analysé notamment une combinaison barytique de la nucléine de sperme de saumon, contenant de 21,3 à 22,3 p. 100 de Ba (calculé : 22,0 p. 100) et il s'appuie sur la composition de ce sel pour attribuer à cette nucléine le rôle d'un acide pour le moins tétrabasique et ayant pour formule $C^{29}H^{49}Az^{9}P^{3}O^{22}$. Les nucléines décomposent les carbonates alcalines avec dégagement d'acide carbonique (3); introduites à l'état humide dans une quantité insuffisante d'ammoniaque ou d'une lessive alcaline étendues, de manière qu'il reste un excès de substance non dissoute; elles communiquent au liquide une réaction acide.

Les nucléines donnent avec une solution de sel marin des gelées très cohérentes.

Les nucléines sont colorées en jaune par l'iode et la coloration cède difficilement à l'eau. Le carmin ammoniacal les colore en rouge. Traitées par le réactif de Millon, elles prennent une coloration rouge. L'acide nitrique les dissout en un liquide incolore que l'ébullition colore faiblement en rouge.

Constitution. — Liebermann (4) a observé que la nucléine de la levure, dédoublée à froid par les acides minéraux étendus donne un résidu insoluble et un liquide qui ne présente pas les réactions de l'acide orthophosphorique et qui précipite immédiatement les dissolutions d'albumine. Après ébullition ce liquide contient au contraire de l'acide orthophosphorique. D'autre part, le résidu

(1) Bókay, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 157.
(2) Miescher, *Maly's Jahresb.*, t. IV, p. 337, 1874.
(3) Lubavin, *Deutsch. chem. Ges.*, t. X, p. 2237.
(4) Liebermann, *Deutsch. chem. Ges.*, t. XXI, p. 598, 1888.

insoluble lavé sur ce filtre, a perdu toutes les propriétés caractéristiques de la nucléine; il ne bleuit plus le papier rouge, brûle facilement sur la lame de platine en donnant un charbon qui n'est plus acide. S'appuyant sur les réactions, Liebermann envisage les nucléines comme des combinaisons d'acide métaphosphorique avec des matières albuminoïdes. On obtient en effet en traitant de l'albumine de l'œuf (Liebermann) ou du sérum et même de l'hémialbumose (Pohl) (1) des précipités qui, d'une manière générale, se comportent comme les nucléines vis-à-vis des acides étendus, du suc gastrique, de la chaleur et vis-à-vis des divers colorants de la nucléine et des noyaux cellulaires (2).

Des expériences plus récentes d'Altmann (3) semblent démontrer que l'extrait acide obtenu dans l'expérience précitée de Liebermann contient non pas de l'acide métaphosphorique, mais un acide particulier soluble dans les liquides acides, l'acide *nucléinique*. On obtient ce composé en traitant de la levure de bière fraîche (levure basse) par de la soude pendant quelques minutes, puis neutralisant partiellement avec de l'acide chlorhydrique et acidifiant finalement avec de l'acide acétique. Au bout de 24 heures, on filtre, on ajoute au liquide de l'acide chlorhydrique jusqu'à une teneur de 0,3—0,5 p. 100 et on traite par un volume égal d'alcool. Le précipité recueilli est lavé avec de l'alcool à 50 p. 100 et contenant 3 p. 100 d'acide chlorhydrique. Par une purification ultérieure, on peut l'obtenir tout à fait blanc.

Ce corps qui est *l'acide nucléinique* peut être extrait du thymus, du jaune d'œuf (de l'hématogène, par conséquent) et du liquide spermatique du saumon. Ces divers acides nucléiniques sont insolubles dans l'eau, facilement solubles dans les alcalis.

Ils ne sont pas reprécipités de cette dissolution par l'acide acétique, mais par l'acide chlorhydrique. En solution acide, ces acides nucléiniques précipitent abondamment l'albumine, les albumoses, en donnant des précipités qui se comportent absolument comme les nucléines. Ils ne contiennent que très peu de soufre et peut être n'en renferment-ils pas du tout à l'état d'entière pureté. Leur teneur en phosphore est au contraire beaucoup plus élevée que celle des nucléines correspondantes (de 7,9 à 9,6 p. 100). L'acide nucléinique du sperme de saumon en contenait 9,6 p. 100, avec très peu de soufre et semble être identique à la nucléine même retirée de ce liquide par Miescher.

La théorie de Liebermann est donc fortement ébranlée par ce fait. Ajoutons que cet auteur considère naturellement les corps xanthiques trouvés par Kossel parmi les produits de dédoublement des nucléines comme provenant d'impuretés mélangées à la matière première. L'expérience montre à la vérité qu'un mélange d'albumine et de xanthine donne avec l'acide métaphosphorique un précipité qui cède de la xanthine à l'ammoniaque étendue. Mais l'hypoxanthine n'est pas entraînée dans ces conditions.

La question reste donc ouverte, mais une relation entre les corps du groupe xanthique (hypoxanthine, xanthine, guanine) et le noyau des cellules ne semble pas douteuse, et peut-être l'acide urique qui est si proche des corps xanthiques,

(1) Pohl, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 292, 1889.
(2) Liebermann, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 20, 1889.
(3) Rich. Altmann, *Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abth.*, 1889, p. 524.

prend-il naissance au moins en partie dans la désassimilation des noyaux cellulaires. Ne sait-on pas aujourd'hui qu'une des rares maladies — peut-être la seule jusqu'à présent — dans lesquelles l'augmentation de l'acide urique ait été établie avec certitude est la leucémie, dans laquelle le sang est envahi par les globules blancs, élément cellulaire si riche en nucléine (1).

Les nucléines semblent au moins en partie prendre naissance dans l'organisme aux dépens des matières albuminoïdes. Bunge cite à ce sujet les curieuses observations de Miescher (2) sur les saumons du Rhin. Pendant que ces animaux remontent le fleuve pour aller frayer, ils ne prennent aucune nourriture, bien que cette migration dure de 4 à 14 mois. Les ovaires augmentent durant cette période de 0,4 à 19 et même 27 p. 100 du poids du corps, tandis que les masses musculaires diminuent parallèlement. Or, les ovaires contiennent de fortes proportions de nucléines (et aussi de lécithines ; voy. plus loin), que l'on ne rencontre, au contraire, qu'à l'état de traces dans les muscles. Miescher conclut de là que c'est la matière albuminoïde du muscle et ses phosphates qui représentent les éléments aux dépens desquels l'économie, par des transformations à coup sûr très profondes, engendre les nucléines.

Ajoutons que pendant toute cette période le sang ne contient que des globulines, et il semble que ce soit sous cette forme des globulines que l'économie mobilise, si l'on peut dire ainsi, les albuminoïdes qui vont servir à l'augmentation des ovaires et des testicules (3).

On ignore si c'est exclusivement par de tels processus de synthèse que les nucléines prennent naissance dans l'organisme. Comme on en rencontre toujours de notables quantités dans les fèces (chez le chien), on est conduit à admettre que les nucléines alimentaires sont très incomplètement absorbées, mais on ne saurait affirmer qu'elles restent complètement étrangères à la production des nucléines de nos tissus.

Les nucléines existent souvent à l'état de combinaison dans les organismes. Ainsi les nucléoalbumines (dont le type est la caséine) sont dédoublables en nucléine et en matière albuminoïde (voy. la préparation des nucléines et celle de l'hématogène). D'après Miescher, la nucléine du sperme de saumon est en combinaison avec une base particulière, la *protamine*, $C^9H^{20}Az^5O^2OH$, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther.

Recherche. — Elle est fondée sur la résistance des nucléines à l'action des sucs digestifs, la solubilité dans les alcalis étendus et la richesse en phosphore. Les lécithines, également très riches en phosphore, doivent être éloignées avec soin à l'aide de l'éther (Kossel) (4) (voy. p. 132 ce qui est relatif à la jécorine).

(1) On a trouvé dans l'urine des leucémiques 4 et même 5gr d'acide urique pour les 24 heures (Bunge, *Lehrbuch*, etc., p. 301).

(2) Miescher, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, *Anat. Abth.*, 1881, p. 193. — Bunge, *Lehrbuch*, etc., p. 83, et *Maly's Jahresb*, t. XI, p. 395.

(3) Voy. à l'article : *Sang*, la description d'autres faits du même genre.

(4) Kossel, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VII, p. 7.

§ 2. LÉCITHINES.

Origine et constitution. — Les lécithines sont des dérivés complexes de l'acide glycérophosphorique, combinés à une base organique, la *choline*. Ces corps sont extrêmement répandus dans le règne animal et végétal. Hoppe-Seyler (1) a montré leur présence dans le jaune d'œuf, les spermatozoïdes, les globules blancs, dans certaines tumeurs à développement très rapide, dans les semences d'un grand nombre de plantes, dans les spores, les jeunes pousses au printemps, les champignons, la levure, en un mot dans tous les tissus en voie de développement ou susceptible de fournir plus tard un développement actif. Les lécithines sont en général accompagnées de la cholestérine, mais sans que l'on puisse saisir la raison de ce fait, ni d'ailleurs une relation quelconque entre l'apparition de ces substances et les phénomènes de développement.

Les lécithines n'ont été nettement caractérisés en tant qu'espèces chimiques que le jour où leur constitution, au moins dans ses points essentiels, a pu être considérée comme définitivement établie : L'histoire de leur découverte se trouve ainsi étroitement liée au problème même de leur constitution.

Les premières indications sur la présence d'une *graisse phosphorée* dans le cerveau humain et dans les œufs de divers poissons sont de Vauquelin (2), de Valenciennes et Fremy (3), mais c'est Gobley (4) qui, au cours de ses recherches sur le jaune d'œuf et le cerveau, caractérisa nettement la lécithine par une étude presque complète de ses produits de décomposition. Il fit voir que cette substance se dédouble, sous l'influence de la potasse en solution alcoolique, en acides oléique et margarique, en acide phosphoglycérique et en ammoniaque. Plus tard, Liebreich (5) trouva parmi les produits de décomposition du *protagon* (6), un alcaloïde qu'il appela *neurine* ou *névrine*, et dont Dybkowski établit ensuite l'identité avec la *choline* extraite de la bile par Strecker. Les constituants essentiels de la lécithine (que Hoppe-Seyler appelle encore *protagon* dans ses premiers mémoires), à savoir *les acides gras*, *l'acide phosphoglycérique* et la *neurine* ou mieux *choline* (voy. plus bas) se trouvaient désormais établis avec certitude. Une lécithine tout à fait pure fut isolée plus tard, à l'état cristallisé, du caviar et du jaune d'œuf par Hoppe-Seyler, et ses produits de décomposition furent étudiés par Diakonow (7) et Strecker (8). De ces recherches ressort avec certitude l'existence d'au moins trois lécithines différentes : la lécithine distéarique, $C^{44}H^{90}AzPO^{9}$; la lécithine dipalmitique, $C^{40}H^{82}AzPO^{9}$, et la lécithine

(1) Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.*, Berlin, 1866-1871, p. 140, 215, etc...

(2) Vauquelin, *Ann. de chim.*, t. LXXXI, p. 27, 1812.

(3) Valenciennes et Frémy, *Ann. de chim. et de phys.*, t. L, p. 72.

(4) Gobley, *Comptes rendus*, 1845, p. 387. — *Journ. de pharm.* (3), t. IX, p. 161 ; t. XI, p. 409; t. XII, p. 5. — C'est à Gobley qu'est due la dénomination de lécithine.

(5) Liebreich, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 29 et *Bull. Soc. Chim.*, t. IV, p. 400.

(6) C'est un mélange ou une combinaison — cette deuxième hypothèse semble plus probable — de lécithine, de cérébrine et d'acides gras. (Voy. *Cerveau*).

(7) Diakonow, in Hoppe-Seyler, *Med. Chem. Unters.*, p. 221 et 405.

(8) Strecker, *Ann. Chem. u. Pharm.*, t. CXLVIII, p. 77.

dioléique, $C^{44}H^{86}AzPO^9$. Quant aux lécithines renfermant des restes de deux acides gras différents (lécithine oléopalmitique, par exemple) leur existence n'est pas mieux établie que celles de graisses neutres naturelles renfermant plusieurs acides gras différents.

Enfin Diakonow et Strecker envisagèrent la lécithine (distéarique), l'un comme une combinaison *saline* de l'acide distéarophosphoglycérique avec la choline jouant le rôle de *base;* l'autre, comme une combinaison *éthérée* des mêmes corps, la choline jouant le rôle d'*alcool* et se trouvant reliée à l'acide par l'intermédiaire de son oxhydryle alcoolique. A ces deux hypothèses correspondent les schémas suivants :

Diakonow.

$$C^3H^5\begin{cases}O.C^{18}H^{35}O\\O.C^{18}H^{35}O\\O\end{cases}$$

$$PO\begin{cases}OH\\OAz\begin{cases}(CH^3)^3\\C^2H^4.OH\end{cases}\end{cases}$$

Strecker.

$$C^3H^5\begin{cases}O.C^{18}H^{35}O\\O.C^{18}H^{35}O\\O\end{cases}$$

$$PO\begin{cases}OH\\OC^2H^4\\(CH^3)^3\end{cases}Az.OH$$

Hundeshagen (1) a récemment essayé de vérifier l'hypothèse de Strecker en préparant le sel de choline de l'acide distéarophosphoglycérique ; mais le produit obtenu ne présentait en aucune façon les caractères des lécithines. Gilson (2) a d'autre part étudié avec soin l'action de l'acide sulfurique sur la lécithine distéarique du jaune d'œuf, et il a montré que la décomposition ne s'opère pas comme s'il y avait déplacement d'un acide faible par un acide fort. Le dédoublement est lent, incomplet, et présente tous les caractères d'une réaction d'hydratation. L'action des alcalis est au contraire beaucoup plus rapide et plus énergique.

La lécithine (distéarique) peut donc être considérée comme une *combinaison éthérée* de la choline (3).

Préparation. — Le procédé suivant a servi à Hoppe-Seyler et à Diakonow pour la préparation de la lécithine du jaune d'œuf. Les jaunes d'œuf sont épuisés avec de l'éther froid jusqu'à ce que celui-ci ne se colore plus sensiblement en jaune. On épuise ensuite la masse avec de l'alcool à la température de 50°-60°. Cet extrait est rapidement évaporé à 50°-60° jusqu'à consistance sirupeuse, et le résidu est traité par de l'éther. Ce qui reste insoluble est dissous ensuite dans une quantité minima d'alcool absolu. Cette dissolution alcoolique refroidie jusqu'à une température de — 5° à — 20° abandonne la lécithine sous la forme de petits grains.

Comme la lécithine est sensiblement soluble dans l'éther, ce procédé expose à des pertes considérables. Gilson (4) a montré que l'on peut récupérer une partie de la lécithine qui a passé en solution éthérée, en chassant totalement l'éther et

(1) Hundeshagen, *Journ. f. prakt. Chem.*, 1883, t. XXVIII, p. 219.
(2) Gilson, *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. XII, p. 585.
(3) Voyez aussi : K. B. Hofmann, *Zoochemie*, Vienne, 1883, 112. — Hammarsten, *Lehrb. d. physiol. Chem.* Wiesbaden, 1891, p. 36.
(4) Gilson, *loc. cit.*, p. 588.

en dissolvant le résidu dans de l'éther de pétrole. Le liquide filtré, introduit dans un entonnoir à robinet, est agité avec de l'alcool à 75 p. 100. L'éther de pétrole dissout les graisses tandis que la lécithine passe dans le liquide alcoolique. Celui-ci, débarrassé par distillation de l'éther de pétrole qu'il a dissous, est abandonné pendant quelques jours dans un endroit frais. Il se dépose ainsi de la cholestérine et d'autres substances étrangères avec très peu de lécithine. Le liquide sus-jacent décoloré au noir animal est rapidement évaporé à 50°-60°, et le résidu sirupeux est dissous dans l'éther. On décante enfin le liquide éthéré qui est filtré et évaporé. Le résidu est de la lécithine presque pure. On la débarrasse de traces de cholestérine qu'elle contient encore en la dissolvant dans très peu d'alcool absolu et faisant cristalliser comme précédemment dans un mélange réfrigérant (1).

Propriétés. — La lécithine (distéarique) cristallise de sa dissolution dans l'alcool fort en grains ou en amas formés par de petites lamelles cristallines. Desséchée, elle représente une masse cireuse, plastique, soluble dans l'alcool (à 40°-60°), moins soluble dans l'éther. Elle se dissout aussi dans le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine et les huiles grasses. L'eau la transforme en une sorte d'empois qui laisse voir au microscope des gouttelettes et des filaments visqueux et huileux (*formes de myéline*). Chauffée au delà de 70°, cette masse — comme aussi les dissolutions alcooliques concentrées — se colore en brun et se décompose. A la température ordinaire, la même décomposition se produit au bout d'un certain temps et la masse devient acide.

La lécithine sèche se ramollit sous l'action de la chaleur et devient transparente. A 55° elle brunit, puis elle dégage vers 70° une odeur de corps gras brûlés et fond à 90-100° en un liquide noirâtre, qui brûle finalement avec une flamme fuligineuse et abandonne un charbon riche en acide phosphorique.

La lécithine n'est soluble ni dans les alcalis, ni dans les acides étendus. Elle se combine aux bases, d'après Strecker, et dissout l'oxyde d'argent.

L'acide sulfurique étendu la décompose à la température ordinaire en choline qui passe en dissolution dans l'acide, en acides gras et en acide phosphorique. Il ne subsiste que très peu d'acide glycéro-phosphorique et peut-être un peu d'acide distéarophosphoglycérique. La soude étendue exerce une action décomposante beaucoup plus rapide avec formation d'acide gras, d'acide glycérophosphorique et de choline. La vapeur d'eau surchauffée produit les mêmes effets (Diakonow, Gilson).

Fondue avec de la potasse et du nitre, la lécithine est détruite avec formation de phosphate alcalin.

La lécithine n'est que très lentement attaquée par le suc gastrique et le dédoublement qui se produit dans ces conditions est dû manifestement à l'action hydratante de l'acide chlorhydrique. La trypsine du pancréas ne produit un effet sensible qu'au bout de huit à dix heures de digestion à 40°, alors que la putréfaction est déjà manifeste. Le ferment pancréatique des corps gras

(1) Pour la préparation des lécithines végétales, voyez : Schultze et Libiernik, *Deutsch. chem. Ges.*, t. XXIV, p. 71, 1891.

dédouble au contraire très rapidement la lécithine en acides gras, acide glycérophosphorique et choline (Bókay) (1).

Sous l'action des ferments de la putréfaction (vase des fleuves) la lécithine fournit de l'acide glycérophosphorique et de la choline qui se décompose ultérieurement avec production d'ammoniaque, de méthylamine, d'acide carbonique et de gaz des marais (2).

Elle est facilement entraînée par les précipités de matières albuminoïdes et peut ainsi modifier sensiblement les conditions de solubilité de ces dernières.

Strecker (3) a décrit un *chlorhydrate de lécithine* $C^{42}H^{83}AzPO^{8}Cl$, obtenu par décomposition du sel double platinique en solution éthérée au moyen de l'hydrogène sulfuré.

Le *chloroplatinate* $(C^{42}H^{83}AzPO^{8}.Cl)^{2}.PtCl^{4}$, peut être obtenu en traitant par le chlorure de platine en solution alcoolique, la solution alcoolique de la lécithine. Le précipité jaune qui se forme est purifié par précipitation de sa dissolution éthérée au moyen de l'alcool. Il est soluble dans le sulfure de carbone, l'éther, le chloroforme, la benzine et il est facilement décomposable. Sa dissolution éthérée abandonne par le repos des cristaux de chloroplatinate de choline (Strecker).

Le mode de formation des lécithines dans l'organisme n'est pas encore connu, Les lécithines que nos aliments contiennent en assez notables proportions sont décomposées dans le tube digestif. L'acide glycérophosphorique qui résiste assez énergiquement à la putréfaction est probablement résorbé en majeure partie, car on n'en retrouve pas trace dans les excréments. La choline est au contraire en grande partie détruite avec production de gaz des marais; quant aux acides gras, ils sont en partie résorbés, en partie éliminés par les fèces sous la forme de sels de chaux. Il est difficile de dire jusqu'à quel point les lécithines de l'organisme se forment aux dépens de ces produits de décomposition des lécithines alimentaires, ou par des processus de synthèse sans doute très compliqués (voy. ce qui a été dit à ce sujet à propos des nucléines, p. 127).

Pour la *recherche* et le *dosage* des lécithines, Hoppe-Seyler a mis à profit la production d'acide phosphorique (4). — Voici à ce propos quelques indications sur la teneur en lécithine de divers tissus ou organes :

Cent parties de globules rouges à l'état sec ont donné, pour le sang humain, de 0,72-0,35 parties; pour le sang de chien, 0,59 parties; pour le sang d'oie, 0,46 parties de lécithine. Du chyle humain (épanché dans la plèvre ou le péritoine) en contenait 0,083 p. 100; du pus (chez l'homme) 0,015 à 0,056 p. 100 (5). Cent parties de substance cérébrale de bœuf en fournissent à l'état sec, pour la substance blanche, 9,9 parties; pour la substance grise, 17,24 parties. Le jaune d'œuf en renferme environ 3,9 p. 100 de son poids à l'état sec (6).

(1) Bókay, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 162, 1877-1878.

(2) K. Hasebroek, *ibid.*, t. XII, p. 143, 1888.

(3) Strecker, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXLVIII, p. 77.

(4) Voy. Garnier et Schlagdenhauffen, *Encyclopédie chimique*, t. IX, *Analyse chimique des liquides*, etc., p. 173.

(5) Jüdell, in Hoppe-Seyler, *Med. chem. Unters.*, p. 386. — Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, Berlin, 1881, p. 597 et *Med. chem. Unters.*, p. 490.

(6) Petrowski, *Pflüger's Arch.*, t. VII, p. 367. — Parke, cité par Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 782.

Les données qui précèdent ont perdu une partie de leur valeur depuis que Drechsel (1) et après lui Baldi (2) ont extrait du foie et de la rate de plusieurs animaux, du muscle et du sang du cheval et enfin du cerveau humain, une substance sulfurée et phosphorée, la *jécorine*. Par suite de ses caractères de solubilité et de sa richesse en phosphore, cette substance est évidemment une cause de viciation du dosage de la lécithine (voy. plus loin à l'article : *Foie*).

Choline, névrine et substances avoisinantes. — Ces corps ont été décrits dans une autre partie de l'*Encyclopédie*, et nous aurons l'occasion, dans la suite de cet ouvrage, de revenir sur plusieurs d'entre eux. Mais à propos des produits de décomposition des lécithines si généralement répandues dans l'organisme, il convient de donner ici quelques indications d'ensemble sur ces substances dont les relations avec les lécithines d'une part, avec les alcaloïdes cadavériques d'autre part, sont si étroites et si nombreuses. D'ailleurs il s'est introduit dans la nomenclature de ces corps une confusion si regrettable que quelques explications ne seront point superflues ici.

La *choline* a été extraite d'abord par Strecker (3) de la bile qui renferme de la lécithine d'une manière à peu près constante et qui fournit par conséquent de petites quantités de choline. Ce corps est une base ammoniée dont la synthèse a été faite par Würtz (4), en combinant directement l'oxyde d'éthylène, l'eau, et la triméthylamine. Sa structure est représentée par la formule :

$$Az\begin{cases}(CH^3)^3\\CH^2\text{-}CH^2.OH\\OH\end{cases} = C^5H^{15}AzO^2$$

La choline est donc à l'hydrate de triméthylhydroxéthylène-ammonium.

Plus tard Liebreich (5) trouva parmi les produits de la décomposition du protagon par l'eau de baryte à chaud une base énergique qu'il appela *neurine* ou *névrine* et au chloroplatinate de laquelle il attribua la formule $(C^5H^{13}Az.HCl)^2.PtCl^4$.

Peu après Baeyer (6), en reprenant la préparation de ce corps par le procédé de Liebreich, obtint un mélange des chloroplatinates de deux bases. L'une ayant pour formule $C^5H^{15}AzO^2$ fut caractérisée par lui comme étant de l'hydrate de triméthylhydroxéthylène-ammonium; l'autre, représentée par $C^5H^{13}AzO$, se trouva être identique à la base de Liebreich et à l'hydrate de triméthylvinyl-ammonium découvert par Hoffmann :

$$Az\begin{cases}(CH^3)^3\\CH{=}CH^2\\OH\end{cases} = C^5H^{13}AzO.$$

Baeyer montra en outre que la base oxéthylénique peut être transformée en base vinylique, et c'est ainsi qu'on peut s'expliquer les résultats divergents de

(1) Drechsel, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXXIII, p. 425, 1886.
(2) Baldi, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, *physiol. Abth.*, 1887, t. suppl., p. 100.
(3) Strecker, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXIII, p. 353, 1862; t. CXLVIII, p. 76, 1868.
(4) Würtz, *Comptes rendus*, t. LXV, p. 1015, 1867, et t. LXVI, p. 772, 1868.
(5) Liebreich, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 36.
(6) Baeyer, *ibid.*, t. CXL, p. 306 et CXLII, p. 322.

Liebreich et de Baeyer. La base oxéthylénique n'apparaît, d'après Liebreich, que si l'on fait bouillir le protagon avec la baryte pendant un temps suffisant. Seulement Baeyer s'écartant déjà de la nomenclature de Liebreich appela *névrine*, la base oxéthylénique, tandis que la base à laquelle Liebreich avait appliqué cette démonstration était la base vinylique. Dans l'intervalle, Dybkowski (1) démontra l'identité de la base oxéthylénique retirée du cerveau avec la choline de Strecker, et à partir de ce moment les deux appellations de *choline* et de *névrine* furent indifféremment appliquées à la base oxéthylénique. Ajoutons que dans les tissus végétaux ce n'est pas uniquement sous la forme de lécithine que la choline se rencontre. Ainsi la *sinapine* des graines de moutarde se dédouble à chaud sous l'action des alcalis en acide sinapique et en *synkaline* (2), identique à la choline. D'autre part, la fausse oronge (*Amanita muscaria*) contient à côté de la *muscarine*, dont il sera question plus loin, un alcaloïde, l'*amanitine*, dont Schmiedeberg a établi l'identité avec la choline.

Les mots de *choline*, de *synkaline* et d'*amaniline* — comme aussi celui de *névrine*, si l'on veut adopter la nomenclature de Baeyer — désignent donc une seule et même substance. D'autre part, Liebreich a proposé de maintenir l'appellation de *névrine* à la base vinylique $C^5H^{13}AzO$, en réservant à la base oxéthylénique $C^5H^{15}AzO^2$ le nom de *choline* ou de *bilinévrine*. Cette nomenclature est adoptée dans un certain nombre d'ouvrages (3). C'est également celle que défend Brieger (4). — C. Gram a proposé récemment d'appeler la base oxéthylénique, *oxéthylcholine* et la base vinylique, *vinylcholine*.

Ajoutons que la base oxéthylénique n'est toxique (chez le lapin) qu'à des doses élevées (0,1gr de chlorhydrate par kilogramme d'animal). La base vinylique est au contraire un *toxique très énergique*.

Tout à côté de la choline se place la *muscarine*, alcaloïde extrait de la fausse oronge par Schmiedeberg, en même temps que l'amanitine dont il a été question plus haut. Ce corps qui est un *toxique puissant* diffère de la choline par un atome d'oxygène en plus. Schmiedeberg et Harnack (5) l'ont obtenue en oxydant la choline par l'acide nitrique concentré. On lui attribue la formule que voici :

$$Az\left\{\begin{array}{l}(CH^3)^3\\ CH^2-CHO\\ OH\end{array}\right. + H^2O = Az\left\{\begin{array}{l}(CH^3)^3\\ CH^2-CH\left\langle\begin{array}{l}OH\\ OH\end{array}\right.\\ OH\end{array}\right. = C^5H^{15}AzO^3$$

Schmiedeberg et Harnack admettent que dans ce corps la molécule d'eau figurée à part dans la première formule est liée (deuxième formule) comme dans l'hydrate de chloral (6).

(1) Dybkowski, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. C, p. 153.

(2) Klaus et Keesé, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. CII, p. 24.

(3) Beilstein, *Handb. d. org. Chem.*, 2e éd., t. I, p. 912 et 941. — V. v. Richter, *Chem. d. Kohlenstoffverbindungen*, 5e éd., Bonn., 1888, p. 322.

(4) Brieger, *Zeit f. klinische Med.*, t. X, p. 268.

(5) Schmiedeberg et Harnack, *Arch. f. exp. Path.*, t. VI, p. 101.

(6) Le groupe $-CH^2-CH\left\langle\begin{array}{l}OH\\ OH\end{array}\right.$ représente donc un reste d'une molécule du glycol éthylidénique hypothétique, tel qu'il fonctionne dans l'acétal. Voyez à ce sujet la synthèse d'une muscarine diéthylique, par Lochert, en partant de bromacétal et de la triméthylamine (*Bull. Soc. Chim.* (3), t. III, p. 12, 1890.

La choline, si répandue dans nos tissus sous la forme de lécithine, présente donc les analogies les plus étroites avec un alcaloïde de végétal, la muscarine, et avec la névrine (la base vinylique) qui toutes deux sont des toxiques redoutables. D'autre part, Brieger admet que la choline doit être rangée parmi les substances mères dont dérivent les *ptomaïnes*, c'est-à-dire les alcaloïdes qui prennent naissance au cours de la destruction bactérienne de nos tissus. Gautier a démontré, il est vrai, que les matières albuminoïdes sont la source principale des bases putréfactives, et cette découverte fondamentale domine toute l'histoire des alcaloïdes d'origine animale. Mais il est clair que dans le cours de la putréfaction de nos tissus, des ptomaïnes peuvent prendre naissance aux dépens de bases complexes préexistantes telles que la choline, qui, du reste, a dans l'économie une origine albuminoïde indéniable. Brieger admet que la lécithine des tissus animaux est d'abord dédoublée sous l'action des bactéries, avec mise en liberté de choline. Celle-ci peut alors par perte d'eau engendrer la névrine, véritable ptomaïne toxique, extraite d'ailleurs par Brieger des produits de la putréfaction de la chair de poisson. Des bases moins complexes comme la triméthylamine et sans doute d'autres encore peuvent aussi dériver de la choline. Et de fait, dans la putréfaction des cadavres humains, on voit la proportion de choline diminuer à mesure que les autres bases (neuridine, cadaverine, putrescine) se produisent en plus grandes quantités.

Enfin, il convient de rapprocher de la choline la *bétaïne* ou *lycine*, ou *oxynévrine* (*névrine* désignant ici la choline). Cette base se trouve dans le suc de betterave (*beta vulgaris*) où elle se forme sous l'action des acides ou des bases aux dépens d'un corps plus complexe, dans les feuilles et les tiges du *Lycium barbarum;* elle prend naissance dans l'oxydation de la choline, et synthétiquement par l'action de l'acide chloracétique sur la triméthylamine (Liebreich). On lui attribue la formule suivante

$$Az \left\{ \begin{array}{l} (CH^3)^3 \\ CH^2{-}CO.OH \\ OH \end{array} \right. = C^5H^{13}AzO^3$$

qui rend compte de ses analogies avec la choline.

Cholestérine. — A côté des lécithines, on trouve dans les tissus végétaux et animaux, d'une manière à peu près constante la *cholestérine*. Le rôle physiologique de cette substance est encore complètement inconnu. On verra dans la suite que dans beaucoup de cas, on peut être tenté de lui attribuer une signification purement excrémentitielle, c'est-à-dire d'en faire un simple produit de régression. On ignore si une partie de la cholestérine contenue dans nos tissus provient de celle qui accompagne les lécithines dans nos aliments, et s'il faut attribuer à cette substance une valeur alimentaire.

§ III. LES COMBINAISONS ORGANIQUES DU FER.

La majeure partie du fer contenu dans nos tissus est fixé sous la forme d'une combinaison organique très complexe, l'*hémoglobine* du globule rouge. Cent grammes de sang contiennent environ $0^{gr},050$ de fer, ce qui fait $2^{gr},70$ de fer pour un homme d'un poids moyen de 70 kilogrammes (1). En outre, la plupart de nos tissus, débarrassés de sang par lavage complet des vaisseaux, contiennent encore du fer sous la forme de combinaisons organiques complexes. Le foie semble être particulièrement riche en composés de ce genre (2), mais les données analytiques sont encore trop clairsemées pour qu'on puisse apprécier la quantité de fer ainsi fixée dans l'organisme.

D'autre part, l'observation montre que l'économie perd constamment de petites quantités de fer (3), notamment par les urines. Hamburger et d'autres observateurs ont constaté que l'urine du chien à l'état de jeune renferme d'une manière constante des quantités appréciables de ce métal et d'autres voies d'éliminations seront indiquées plus loin. Il se fait donc à travers l'organisme une continuelle circulation de fer. Quelle est dans nos aliments l'origine de ce métal ? Sous quelle forme cet élément indispensable à la vie nous est-il fourni par notre alimentation habituelle ?

Il était naturel de chercher tout d'abord dans la partie purement minérale de nos aliments le fer nécessaire à l'édification et à l'entretien des globules, et comme tous nos aliments fournissent par incinération des cendres plus ou moins ferrugineuses (4), on a admis que c'est aux dépens des *sels de fer* d'une part, des matières albuminoïdes d'autre part, que l'économie opère la synthèse de l'hémoglobine (5). Les bons effets obtenus dans le traitement de l'anémie par l'administration de sels de fer de toute nature semblaient d'ailleurs apporter à cette hypothèse l'appui d'une démonstration expérimentale aussi large et aussi multipliée qu'il était possible de la souhaiter. Pourtant une analyse rigoureuse des faits observés montre que la participation directe des sels de fer à la reconstitution du globule sanguin est loin d'être scientifiquement établie, et que l'*aliment ferrugineux* doit être cherché ailleurs que dans des combinaisons analogues à nos préparations martiales.

(1) La masse du sang représente environ le treizième du poids du corps (Beaunis, *Physiologie*, 2e éd., Paris, 1881, p. 298).

(2) Sur la présence et la recherche du fer dans les tissus, voy. St. Zaleski, *Maly's Jahresb.*, t. XVI, p. 285 et 444; t. XVII, p. 96 et 317, et t. XVII, p. 96. — *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 274.

(3) Boussingault, *Comptes rendus*, t. LXIV, p. 1353.

(4) Voy. les nombreuses déterminations de Boussingault (*Annales de Chim. et de Physique* (4), t. XXVII, p. 479. — A. Gautier, *Chim. appl. à la physiol.*, Paris, 1874, p. 44.

(5) Il est vrai que les carnassiers trouvent dans leurs aliments de l'hémoglobine toute formée. Mais cette substance est facilement dédoublée par les sucs digestifs en une matière albuminoïde, et en une matière colorante, l'*hématine*, qui contient tout le fer. Or, l'hématine ne semble pas être absorbée dans le tube digestif. On la trouve toujours en abondance dans les fèces après ingestion d'aliments riches en hémoglobine. D'ailleurs, le problème reste entier en ce qui concerne les herbivores dont les aliments ne contiennent pas d'hémoglobine.

Tout d'abord les observations cliniques sur l'efficacité des sels de fer dans le traitement de l'anémie ou de la chlorose ne peuvent pas servir de point de départ à cette discussion. On sait, en effet, que ces sortes d'affections reconnaissent des causes très diverses et que fréquemment elles se modifient d'elles-mêmes sans intervention aucune. Dans de telles conditions, comme le fait remarquer très justement Bunge, une statistique bien faite, accompagnée d'un matériel d'observations complètes, peut seule conduire à une démonstration d'une rigueur vraiment scientifique. Or, une telle statistique nous manque encore totalement et, sans méconnaître en aucune façon la valeur des observations personnelles sur lesquelles chaque praticien appuie son opinion à l'égard des ferrugineux et de leur efficacité, il faut bien admettre qu'en matière scientifique, l'ensemble de ces opinions personnelles ne constitue pas une démonstration, puisqu'aucun contrôle des faits observés n'est possible. Du reste, ce travail de statistique rencontrerait des difficultés presque insurmontables. Outre que l'anémie se traite rarement dans les hôpitaux, il faut remarquer que l'emploi du fer est ordinairement combiné avec celui d'autres agents thérapeutiques, et que la complexité du phénomène à observer est alors telle qu'une dissociation exacte devient bien difficile.

On a essayé, de nos jours, d'établir par des numérations de globules ou des analyses photométriques du liquide sanguin, une relation de cause à effet entre l'administration du fer et la formation de l'hémoglobine. Mais de telles observations ne démontrent pas l'augmentation du poids absolu de matière colorante contenu dans la masse totale du sang, ni l'action *directe* du fer.

On a donc abordé le problème par une autre voie et l'on a essayé de suivre le fer ingéré dans son passage à travers l'organisme. La première question qui se pose ici est évidemment celle-ci.

Les préparations ferrugineuses introduites dans l'estomac sont-elles absorbées ?

Examinons ce premier point.

1° Absorption du fer à l'état minéral.

Il est à remarquer tout d'abord que le choix du ferrugineux importe peu ici. Tous les sels de fer sont transformés dans l'estomac en chlorures ; et, dans l'intestin, où la réaction devient alcaline, le fer reste dissous à la faveur des matières organiques. Les albuminates et peptonates de fer se comportent de la même manière. Toutes les combinaisons de cet ordre sont caractérisées par ce fait que, traitées par de l'alcool chlorhydrique, elles cèdent facilement leur fer à ce dissolvant. Nous les comprendrons sous la rubrique générale de *fer minéral*.

L'élimination par les urines d'une substance introduite dans l'estomac est évidemment la preuve certaine de l'absorption de cette substance. C'est ainsi que fut abordée la question dès les premières expériences, dues à Tiedemann et Gmelin, Alfr. Becquerel, Schroff, Bergeron et Lemaitre, Dietl, C. Heidler, etc... Ces observateurs s'efforcèrent, en effet, de retrouver le fer ingéré dans les

cendres de l'urine (1). Mais une telle démonstration est sans valeur, car il est bien établi aujourd'hui, contrairement aux assertions de Becquerel, de Parisot, de Lehmann, que le fer doit être considéré comme un élément normal de l'urine (2). Il est à remarquer que ce fer normal ne peut pas être décelé dans l'urine en nature par les réactifs ordinaires, et en particulier par le sulfure d'ammonium, bien qu'avec ce réactif on puisse encore caractériser $0^{gr},00018$ de fer d'un sel de fer ajouté à 100^{cc} d'urine fraîche (3). Ce fer est ici engagé dans une combinaison *organique*, analogue à l'hématine par exemple, et par suite indifférente à l'action des réactifs ordinaires des sels de fer. C'est ce que nous appellerons le *fer organique*. Les combinaisons de cet ordre traitées par l'alcool chlorhydrique ne lui cèdent pas leur fer.

Les premiers essais quantitatifs bien conduits, en vue d'étudier l'absorption du fer minéral, sont de Hamburger (4), qui se servit du sulfate ferreux. Voici le détail de l'une de ses expériences. Elle peut servir de type pour montrer la marche suivie dans ce genre de recherches.

Dans une première période préparatoire, un chien de 8 kilogrammes reçut quotidiennement 300^{gr} de viande, contenant 15^{mgr} de fer, soit *en tout* 180^{mgr}. On en retrouva par l'analyse les quantités suivantes :

Dans l'urine	$38,4^{mgr}$
— les fèces	136,3
— la bile	1,8
En tout	$176,5^{mgr}$

Pendant ces 12 jours, *l'élimination par les urines se maintint très sensiblement au taux de* $3,6^{mgr}$ *par jour*. L'animal se trouvait donc, en ce qui concerne l'absorption et l'élimination du fer, en état d'*équilibre physiologique* (5).

Immédiatement après, et durant une période de 9 jours, on ajouta chaque jour aux 300^{gr} de viande, 49^{mgr} de fer, sous la forme d'une solution de sulfate ferreux. Puis, durant quatre jours encore, l'animal continua de recevoir ses 300^{gr} de viande par jour, mais sans addition de sel ferreux. Pendant ces 13 jours, le chien reçut donc :

Fer contenu dans la viande	$195,0^{mgr}$
— ajouté sous la forme de sulfate ferreux	441,0
En tout	$636,0^{mgr}$

(1) Pour la bibliographie relative à ces premières expériences, voyez une analyse faite par Lambling, in : *Revue biol. du nord de la France*, t. I, et *Journ. de Chim. et de Pharm.*, 1890.

(2) Une bibliographie très complète sur cette question se trouve dans Socin, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XV, p. 97. — L'urine doit toujours être filtrée, pour ces essais, afin d'éliminer les débris cellulaires qui contiennent du fer. Dans ces conditions on constate que l'urine du chien, nourri d'une façon habituelle, et celle de l'homme contiennent d'une manière constante des traces de fer, mais toujours des traces si faibles qu'un dosage est impossible (Socin, *loc. cit.*, p. 113).

(3) C'est-à-dire une quantité beaucoup plus faible que celles que l'on trouve parfois dans l'urine, sous cette forme *organique*, après une alimentation très riche en fer (voy. p. 142).

(4) Hamburger, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 191, 1878. — Les expériences antérieures de Worochinin (*Wiener Med. Jahrb.*, t. XV, p. 159, 1868) et de Dietl (*Sitzungsb. d. k. Akad. d. Wissensch.*, t. LXXI, 3e part., p. 420, 1875) sont passibles de critiques graves.

(5) Ces $3,6^{mgr}$ de fer correspondent à un poids d'hémoglobine de $1^{gr},1$ environ.

L'analyse en fit retrouver :

Dans l'urine	58,4^{mgr}
— les fèces	549,2
— la bile	0,8
En tout	608,4^{mgr}

Durant ces treize jours, les urines renfermèrent en moyenne par jour :
1° Pendant l'administration du sel de fer :

	Par jour.
Durant les six premiers jours	3,6^{mgr}
— les trois jours suivants	5,6

2° Après cessation de l'administration du sel de fer :

Durant les trois premiers jours	5,6
— le quatrième jour	3,2

On voit donc que, pendant l'administration du sulfate ferreux, l'élimination du fer par les urines est restée, durant les six premiers jours, au même taux qu'auparavant, soit à 3,6^{mgr} par jour, qu'ensuite elle s'est élevée, durant six jours, de 2^{mgr} seulement par jour, pour retomber à peu près au chiffre normal, trois jours après la cessation de l'administration du sel de fer (1).

Les 441^{mgr} de fer ajoutés à l'alimentation pendant une période de 9 jours ont donc amené, du côté des urines une élimination, en plus, de 2^{mgr} de fer par jour, pendant six jours, soit, en tout, de 12^{mgr} seulement.

Dans une deuxième expérience, conduite de la même façon, Hamburger obtint des résultats analogues, et crut pouvoir admettre finalement qu'il y avait eu absorption d'une portion à la vérité très minime du sel de fer ingéré.

Quel que soit le mérite très réel des essais de Hamburger, il est douteux que l'on puisse légitimement tirer de ces résultats la conclusion que l'on vient d'énoncer. Le surplus de fer éliminé par les urines sous l'influence du ferrugineux ingéré est si faible qu'il est certainement en deçà des limites des erreurs que comportent ce genre d'expériences. D'ailleurs, le problème ainsi posé ne saurait, pour deux raisons, recevoir de solution satisfaisante. Tout d'abord le rein n'est qu'une voie d'élimination très médiocre du fer. C'est ce que l'on observe nettement lorsqu'avec les précautions convenables, on introduit des sels de fer dans l'organisme par la voie des injections sous cutanées ou directement dans le sang. En opérant ainsi, Jacoby (2) a retrouvé dans les urines de 1 — 4,6 p. 100 seulement du fer injecté. C'est que les voies d'élimination du fer sont ailleurs, comme on va le voir dans un instant.

Un obstacle plus sérieux provient de ce fait singulier et tout d'abord inexplicable que les excréments peuvent contenir parfois plus de fer qu'il n'en a été ingéré, même lorsque la détermination porte sur des périodes de temps assez longues. Au cours de ses classiques expériences sur l'inanition minérale, Forster a observé à plusieurs reprises sur des chiens que les excréments

(1) A aucun moment, les urines ne donnèrent avec le sulfure d'ammonium la réaction du *fer minéral.*

(2) Jacoby, *Inaug.-Diss.*, Strasbourg, 1887; *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 145.

recueillis pendant des périodes de 26 et 36 jours contenaient un poids total de fer notablement supérieur à celui qui avait été introduit dans le même temps. Ce fait observé aussi par Dietl (1) et par Gottlieb (2) a été nettement vérifié par Socin (3) qui, dans deux expériences très précises sur des chiens trouva, pour 0gr,0539 et 0gr,0739 de fer ingéré, respectivement 0,2329 et 0,3448 de fer dans les excréments. Les excréments contenaient donc quatre à cinq fois plus de fer que la ration correspondante n'en avait apporté.

Cet énorme excès peut tenir en partie à des causes accidentelles (4), mais l'observation révèle une cause constante qui est l'*élimination normale du fer par la voie intestinale.* Déjà Bidder et Schmidt (5) avaient trouvé de notables quantités de fer dans les excréments d'un chat maintenu à l'état d'inanition. Plus récemment Buchheim et Meyer (6) ont constaté qu'après injection de sels de fer dans la jugulaire, la muqueuse intestinale se recouvre d'un produit de sécrétion très riche en fer. Gottlieb (7) aussi a trouvé que sur 100mgr de fer injectés en 9 jours sous la peau d'un chien, 96,9 se retrouvaient dans les fèces dont la teneur en fer montait rapidement au double de sa valeur. Le même phénomène a été observé avec le manganèse par J. Cahn (8) et avec le bismuth par Dalché et Villejean (9) et par Meyer et Steinfeld (10).

Ainsi les sels de fer introduits dans le sang s'éliminent en grande partie par le tube digestif. Cette élimination se fait principalement par la muqueuse même de l'intestin, probablement aussi par les parois stomacales et secondairement par l'intermédiaire de la bile (11).

Dans les expériences de Gottlieb, la muqueuse intestinale, rendue complètement exsangue par des lavages soignés, s'est toujours trouvée très riche en fer, et le même fait a pu être observé avec une netteté parfaite dans les essais de Cahn sur l'élimination du manganèse. L'urine, au contraire, n'emporte qu'une très faible portion de la dose de fer injectée, et cette élimination est terminée au bout de 24 heures déjà (Jacoby), tandis que du côté de l'intestin elle s'opère

(1) Dietl, *loc. cit.*

(2) Gottlieb, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XV, p. 376, 1891.

(3) Socin, *ibid*, p. 108.

(4) Ainsi, les poils qui sont souvent mêlés aux excréments peuvent apporter une certaine quantité de fer. Il n'est pas rare d'observer d'autre part que de la paille peut rester pendant plus de huit jours dans le tube digestif du chien. Il se peut donc que quelque amas excrémentitiel provenant d'une période antérieure à l'expérience se soit ajouté aux fèces de la journée d'expérience (Socin, *loc. cit.*, p. 99).

(5) Bidder et Schmidt; *Die Verdauungssäfte*, etc... Mitau et Leipzig, 1852, p. 411.

(6) A. Meyer, *De ratione qua ferrum mutetur in corpore* (Dissert. Dorpat, 1850).

(7) Gottlieb, *loc. cit.*

(8) J. Cahn, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XVI, p. 378, 1883.

(9) Dalché et Villejean, *Arch. gén. de Médecine* (7), t. XX, p. 129.

(10) Meyer et Steinfeld, cité par Gottlieb.

(11) Bunge considère le suc gastrique comme étant de tous les liquides digestifs le plus riche en fer. Cette élimination de fer par la muqueuse stomacale est d'ailleurs confirmée par la classique expérience de Bernard avec le lactate de fer et le ferrocyanure de potassium (voy. *Suc gastrique*) et par une expérience directe de Gottlieb (*loc. cit.*, p. 385). Quant à la bile, elle ne contiendrait à l'état normal, d'après Bunge et Hamburger, que des traces impondérables de fer, résultat qui est en contradiction avec ceux de Dastre (Bunge, *Lehrbuch*, etc., p. 88. — Dastre, *Arch. de physiol.*, janvier 1891).

lentement (Gottlieb). C'est qu'ici intervient un phénomène particulier et du plus haut intérêt : c'est l'accumulation dans le foie du fer injecté. Gottlieb a nettement démontré cette accumulation par des analyses de tissu hépatique rendu complètement exsangue par un lavage prolongé des vaisseaux. D'ailleurs, cette fixation des métaux lourds par le foie semble être un fait général, puisqu'on l'a observé également pour le plomb, le mercure, le cuivre, le manganèse. Il est probable que le fer une fois fixé par le foie n'est plus restitué que lentement et à petite dose au courant sanguin qui l'élimine peu à peu par la muqueuse intestinale.

Si nous revenons maintenant aux essais de Hamburger et à la question que nous nous sommes posés au début de cette étude, nous sommes conduits à cette conclusion que, si les résultats de cet auteur ne démontrent pas, comme il le pensait, l'absorption des sels de fer par la surface intestinale, ils n'autorisent pas davantage une conclusion absolue en sens inverse. La question reste ouverte, mais s'il est permis de conclure du manganèse au fer, peut-être pourrait-on répondre plutôt par la négative. En effet, après injection d'un sel de manganèse dans les veines, chez des lapins, J. Cahn put retrouver des quantités notables de ce métal dans les urines, dans le contenu et les parois intestinales. Lorsqu'il administrait, au contraire, le sel par le tube digestif, même pendant un temps assez long, il ne pouvait retrouver de manganèse ni dans les urines, ni dans la muqueuse intestinale lavée. Or, nos méthodes de recherches du manganèse dans les cendres sont si précises, que l'on peut conclure hardiment de ces expériences, à la *non absorption des préparations de manganèse introduites dans le tube digestif*. D'après Bunge, il est très vraisemblable que les résultats de Hamburger pour les sels de fer sont à interpréter dans le même sens que ceux de Cahn, relativement au manganèse (1).

Ajoutons encore que l'injection de sels de fer dans les veines produit des accidents graves. Kobert (2) signale en effet un abaissement considérable de la pression sanguine des troubles dans les mouvements volontaires et divers accidents du côté du tube digestif. Or, de tels effets n'ont été observés à aucun degré à la suite de l'administration de sels de fer. Ce fait semble donc plaider en faveur de la non absorption. Pourtant Bunge (3) fait judicieusement observer que, s'il est vrai que le foie a un pouvoir de sélection et de fixation à l'égard du fer, on pourrait peut-être s'expliquer cette absence d'accidents toxiques en admettant que le fer minéral absorbé par l'intestin est aussitôt recueilli par le

(1) Il semble pourtant que la proportion de fer dans les urines augmente nettement après l'administration prolongée de doses assez fortes de sels de fer. Déjà Coste avait observé que le fer ne semble passer dans les urines qu'après l'ingestion de doses massives, mais l'explication de ce fait a été donnée par Cahn et Kobert, qui remarquèrent les premiers que l'absorption des sels de manganèse ne commence que lorsque la muqueuse intestinale a été quelque peu irritée et désorganisée. Il est possible que la même explication s'applique aux expériences sur l'absorption du fer et en particulier aux essais de Hamburger dans lesquels l'augmentation — si légère d'ailleurs — de la proportion de fer éliminée par les urines ne se fit sentir que plusieurs jours après l'ingestion des premières doses du sel de fer (Costes, *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 12e année, p. 277, 1854. — Cahn, *loc. cit.* — Kobert, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVII, p. 141, 1883).

(2) Kobert, *Arch. f. exp. Path.*, t. XVI, p. 378, 1883.

(3) Bunge, *Lehrbuch*, etc., p. 90.

foie et transformé par cet organe en quelque combinaison organique inoffensive. Ce serait un exemple de plus du rôle antitoxique joué par le foie.

Finalement dans l'état actuel de nos connaissances, *l'absorption des sels de fer par le tube digestif intact, semble peu vraisemblable.*

2. Les aliments ferrugineux de nature organique.

Si l'on veut admettre avec Bunge que les sels de fer ne sont pas absorbables, et que leur destinée commune est d'être transformés en sulfures dans l'extrémité inférieure du tube digestif et rejetés avec les fèces, on aboutit à cette conclusion que l'hémoglobine ne se forme pas par un processus de synthèse se passant entre le *fer minéral* et les matières albuminoïdes. Mais la question se pose alors de déterminer la nature des matériaux auxquels l'économie emprunte le fer nécessaire à l'entretien de ses globules. Evidemment, dit Bunge, nos aliments doivent contenir des *combinaisons organiques du fer*, capables de résister à l'action décomposante des sucs digestifs et qui, absorbées, servent de matière première pour la formation de l'hémoglobine. Pour vérifier cette hypothèse, Bunge a étudié avec beaucoup de soin les combinaisons du fer dans *le lait* et le *jaune d'œuf*. L'un et l'autre doit contenir les éléments nécessaires à l'édification de la molécule hémoglobine, le lait comme unique aliment du nouveau né, le jaune d'œuf comme matière première d'un animal à sang rouge. — Voici quels sont les principaux résultats de cet intéressant travail et les conclusions théoriques qu'en a tirées Bunge (1) :

Si l'on extrait des jaunes d'œufs de poule avec de l'alcool et de l'éther, on constate qu'il ne passe pas de fer dans l'extrait. Tout le fer reste dans le résidu qui forme environ le tiers de la substance sèche du jaune et qui se compose d'un mélange d'albumine et de nucléine. Ce résidu qui est remarquablement riche en fer, ne contient pas ce métal sous la forme de combinaisons salines ou d'albuminates. En effet, de telles combinaisons traitées par de l'alcool acidifié avec l'acide chlorhydrique abandonnent aussitôt leur fer à ce véhicule. Rien de semblable ne se produit avec ce résidu ferrugineux du jaune d'œuf. De plus, si l'on dissout ce même résidu dans l'acide chlorhydrique à 1 p. 1000, on constate que la solution traitée par le tannin ou l'acide salicylique précipite en blanc. Au contraire, si l'on ajoute la moindre trace d'un sel ferrique, on obtient aussitôt avec le tannin le précipité noir, avec l'acide salicylique le précipité bleu caractéristiques. Lorsque l'on fait digérer rapidement du jaune d'œuf avec du suc gastrique de faible acidité, les albuminoïdes sont peptonisés, et il se fait un dépôt de nucléine, indigestible, qui contient tout le fer. Ici encore l'alcool chlorhydrique est impuissant à extraire ce métal.

Le fer est donc contenu dans le jaune d'œuf sous la forme d'une nucléine ferrugineuse.

Bunge a fait l'analyse élémentaire de cette nucléine qui contient :

Carbone	42,11
Hydrogène	6,08

(1) Bunge, *Lehrbuch*, etc., p. 91. — *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IX, p. 49, 1885.

Azote	14,73
Soufre	0,55
Phosphore	5,19
Fer	0,29
Oxygène	31,05

La richesse en fer de cette nucléine est remarquable, si l'on songe que l'hémoglobine de chien et de cheval contiennent, d'après de récentes analyses, 0,33 p. 100 de fer (1). Cette substance ne saurait être considérée encore comme un individu chimique bien défini. Bunge lui a donné provisoirement le nom d'*hématogène*.

Il importe de faire remarquer que, dans l'hématogène, le fer n'est pas aussi fortement combiné que dans l'hématine, par exemple. Ainsi, l'acide chlorhydrique aqueux dissout l'hématogène, puis en sépare du fer au bout d'un certain temps et d'autant plus vite que l'acide est plus concentré. Si l'on traite une solution ammoniacale d'hématogène par une goutte de sulfure ammonique, il ne se produit tout d'abord aucun changement de couleur. Mais au bout de quelque temps, la solution verdit, et pour devenir, après vingt-quatre heures, complètement noire et opaque. Cette décomposition est d'autant plus rapide que la proportion de sulfure est plus forte. *Les sulfures alcalins décomposent donc peu à peu l'hématogène et en séparent le fer sous la forme de sulfure de fer.* Ce point est fort important. Nous y reviendrons tout à l'heure.

Bunge n'a pas encore réussi à isoler l'hématogène du lait. Mais, dès à présent, des essais lui permettent d'affirmer que le lait, comme aussi, du reste, la plupart de nos aliments d'origine végétale (céréales, légumineuses...), contiennent leur fer, non à l'état de sels, mais sous la forme d'une *combinaison organique* analogue à l'hématogène.

Restait à démontrer que l'hématogène et les corps analogues sont réellement absorbés. C'est là un fait qui n'est pas encore établi avec une entière certitude. Socin, sous la direction de Bunge, a observé à la vérité sur des chiens, après ingestion d'une grande quantité de jaunes d'œufs une élimination de fer par les urines dans la proportion de 7-12 milligrammes, alors que l'urine de ces animaux ne contient habituellement que des traces de fer tout à fait impondérables. En outre, dans une expérience, la quantité de fer introduite avec les jaunes d'œufs fut de 0gr,1807, tandis que les excréments n'en contenaient que 0gr,1534, soit une différence de 27 milligrammes. Les urines fournirent d'autre part 12 milligrammes de fer. Il y avait eu évidemment absorption d'une partie du fer apporté par les jaunes d'œufs. Malheureusement dans deux autres expériences semblables faites par Socin, la quantité de fer éliminé par les excréments fut plus forte que celle qu'avait apportée la ration. (Voy. plus haut).

Dans le but de confirmer ce premier résultat, Socin entreprit de démontrer

(1) Zinosffski : *Zeitsch, f. physiol. Chem.*, t. X, p. 16, 1885, a montré, en effet, par des analyses très soignées, exécutées sous la direction de Bunge, que l'hémoglobine de cheval contient, non pas 0,45 à 0,47 p. 100 de fer, comme on l'avait admis jusqu'alors, mais seulement 0,335 p. 100. Jaquet (*Ibid.*, t. XII, p. 285, 1888) est arrivé à des résultats analogues (0,333 p. 100) pour l'hémoglobine de chien. Une revision générale de toutes les analyses d'hémoglobine devient absolument indispensable.

l'absorption de l'hématogène par une voie détournée. Il prépara en associant de l'albumine du sérum, de la graisse (de lard), du sucre, de l'amidon et de la cellulose (1) *entièrement privés de fer* (2) une alimentation artificielle que l'on compléta par une addition convenable de tous les éléments minéraux contenus dans le lait et dont Bunge avait du reste fait lui-même des analyses très soignées. On fit ainsi une sorte de gâteau qui, légèrement rôti au feu, fut parfaitement accepté par des souris. A ce gâteau, on ajouta dans trois séries d'expériences parallèles du perchlorure de fer, de l'hémoglobine et enfin de l'hématogène pur extrait du jaune d'œuf, en quantité telle que la teneur en fer fût de 0gr,01 de Fe pour 100gr d'aliment sec. C'est à peu près la richesse en fer du jaune d'œuf desséché.

D'autre part, un lot de souris fut nourri avec du jaune d'œuf cuit mêlé d'un peu d'amidon et de cellulose exempts de fer, et un autre avec la ration artificielle ci-dessus décrite, mais sans addition de fer.

Les résultats furent les suivants. Les souris nourries au jaune d'œuf, purent être conservées pendant très longtemps (99 jours au maximum). Pour toutes les autres séries, le résultat fut que les animaux étaient tous morts entre le 27e et le 32e jour, bien que la nourriture continuât à être très bien acceptée par eux jusqu'à la fin de l'expérience.

Comme le jaune d'œuf ne contient en fait de composés ferrugineux que des combinaisons organiques du fer analogues à l'hématogène, il est difficile d'admettre que des souris aient pu vivre pendant près de 100 jours sans qu'il y ait eu absorption d'une partie de ce fer organique. Quant à l'échec final auquel ont abouti les autres séries, il n'apporte aucun élément nouveau dans l'étude du fait particulier qui nous occupe ici, puisque les animaux sont morts aussi vite avec une alimentation absolument dépourvue de fer qu'après addition à la pâtée de combinaisons minérales ou organiques de ce métal. Mais ce résultat uniforme soulève un problème plus général. Il montre combien mal nous connaissons encore les substances indispensables à l'entretien de la vie. Dans l'alimentation artificielle combinée pour cette série d'expériences, quelque chose évidemment faisait défaut? Manquait-il une graisse d'une constitution déterminée, ou bien une lécithine, c'est-à-dire une combinaison organique phosphorée? Ou bien encore tous les albuminoïdes ne sont-ils pas équipollents et certaines matières protéiques déterminées, malgré leur grande analogie chimique avec les autres, sont-elles indispensables à la vie? Socin incline à admettre de préférence cette dernière hypothèse, mais il en soulève une autre déjà émise par Bunge (3) et qui semble aussi plausible, c'est que les matières minérables ne sont peut-être utilisables que si elles sont en combinaison avec les aliments organiques, comme il arrive probablement pour le calcium dans le lait (4). On voit combien sont

(1) Avec une nourriture sans cellulose, c'est-à-dire sans substances non absorbables et fournissant un bol fécal suffisamment volumineux, les animaux sur lesquels expérimentait Socin, les souris meurent rapidement d'obstruction intestinale. (Voy. au précédent chapitre, p. 120, les expériences de Knierim.)

(2) Pour les détails de cette préparation fort délicate, nous renvoyons le lecteur au mémoire original.

(3) Bunge, *Lehrbuch*, etc., p. 101.

(4) Voy. au chapitre suivant. — Il faut remarquer que nous ne connaissons la composition des

multiples les problèmes soulevés par toute expérimentation sur l'alimentation. L'entretien de la vie dépend, à ce point de vue alimentaire, d'un nombre sans doute considérable de facteurs. Nous ne connaissons encore, et d'une manière incomplète, que les plus importants d'entre eux, les albuminoïdes, les graisses, les hydrocarbonés et les sels, et lorsque nous procédons à des expériences de nutrition, nous comptons implicitement que les matériaux alimentaires auxquels nous nous adressons — pain, lait, viande, etc..., — apporteront avec eux ce surplus des choses inconnues. Mais sitôt que nous essayons, comme dans les expériences précitées, de faire une dissociation plus complète du phénomène en constituant de toutes pièces une alimentation artificielle, tout ce qu'il y a d'incomplet dans le déterminisme des conditions de la nutrition nous apparaît subitement.

Il nous reste encore, pour terminer cette question, à montrer comment on peut concilier les données qui précèdent avec l'action thérapeutique généralement attribuée aux ferrugineux. Le problème se résume dans les trois propositions suivantes, qui se présentent avec un égal degré de vraisemblance et qu'il s'agit de concilier :

1° L'observation clinique semble démontrer que l'administration des sels de fer active parfois la formation de l'hémoglobine chez les chlorotiques ;

2° Les sels de fer (*fer minéral*) ne sont pas absorbés par le tube digestif ;

3° Nos aliments ordinaires contiennent le fer sous la forme de combinaisons organiques complexes. Ce *fer organique* est absorbable.

Voici comment Bunge concilie ces trois propositions. Les conclusions auxquelles il aboutit présentent un réel intérêt clinique. Pour lui l'hypothèse la plus plausible consiste à admettre que *les préparations de fer protègent le fer organique de nos aliments contre certaines actions décomposantes et lui permettent ainsi d'être absorbé.*

On a dit plus haut que les sulfures alcalins séparent *peu à peu*, sous la forme de sulfure, le fer organique de l'hématogène et des combinaisons analogues. Or, de tels sulfures peuvent prendre naissance dans le tube digestif, mais leur action nuisible sera en grande partie annihilée, si ces sulfures rencontrent une quantité suffisante de fer minéral, avec lequel elles entrent *aussitôt* en réaction pour former du sulfure de fer. On sait, en outre, que la production de sulfures alcalins, faible à l'état normal, s'exagère dans les cas de troubles digestifs, et que ce dernier symptôme est constant chez les chlorotiques. Chez ces malades, la sécrétion gastrique est notablement ralentie, et le suc gastrique est impuissant à détruire par son acide libre les microorganismes qui pullulent dans nos aliments. Ceux-ci peuvent ainsi gagner l'intestin où s'établissent alors, grâce à la réaction alcaline, des fermentations anormales.

Une des plus fréquentes est la fermentation butyrique qui s'accomplit avec production d'hydrogène naissant, c'est-à-dire s'accompagne de phénomènes de

matières minérales du lait que par l'analyse des cendres du lait. Or, il est clair qu'une opération aussi brutale que l'incinération détruit non seulement les relations de combinaison des matières minérales avec les substances organiques du lait, mais qu'elle doit encore modifier singulièrement le mode d'association des éléments minéraux entre eux.

réduction très puissants, capables de séparer sous forme d'hydrogène sulfuré, et conséquemment de sulfure, le soufre contenu dans nos aliments.

Il est facile, d'autre part, de se rendre compte que des quantités bien minimes de fer doivent suffire pour couvrir les pertes en fer que peut subir l'économie, et cependant, d'après la plupart des médecins, les ferrugineux n'agiraient bien qu'à doses massives. C'est qu'il faut des quantités considérables de fer pour rendre inoffensifs tous les sulfures alcalins de l'intestin et garantir contre leur attaque le fer organique de nos aliments.

CHAPITRE VI.

LES ALIMENTS INORGANIQUES. — LES CONDIMENTS ET SUBSTANCES ANALOGUES.

La première de ces deux catégories d'aliments comprend l'eau et les sels. Il est à peine besoin d'insister sur l'importance du rôle physiologique de l'eau. Elle représente le milieu dans lequel s'accomplissent tous les actes chimiques de la vie. C'est par son intermédiaire que les matériaux de nutrition pénètrent dans l'organisme et que les produits d'exécution sont éliminés au dehors. Enfin l'évaporation cutanée, l'exhalation de vapeur d'eau par le poumon constituent un facteur capital dans la régulation de la température.

La proportion d'eau contenue dans nos tissus est d'environ 63 p. 100, soit donc supérieure aux 3/5 du poids total. Si l'on fait abstraction du squelette et du tissu adipeux qui renferment respectivement 22 et 30 p. 100 d'eau environ, tous nos autres organes et tissus (y compris le sang) contiennent de 70 à 80 p. 100 d'eau. Plus de la moitié de cette masse d'eau si considérable se trouve accumulée dans les muscles. — Chez le nouveau-né la teneur en eau s'élève à 66 p. 100 du poids du corps.

Les pertes en eau subies par un adulte dans la période des 24 heures peuvent être, d'autre part, évaluées ainsi qu'il suit pour une alimentation moyenne (1) :

	Repos.	Travail.
Par l'urine	1212gr	1155gr
Par les fèces	110	77
Par la peau et les poumons	931	1727
	2253gr	2959gr

Cette perte est couverte quotidiennement par l'eau contenue dans nos boissons, par celle qui imbibe nos aliments, enfin par celle qui résulte de l'oxydation de l'hydrogène des matériaux organiques. D'après les recherches de Voit, cette combustion d'hydrogène produit quotidiennement 288 grammes d'eau chez

(1) Ces données sont empruntées à Pettenkofer et Voit, in *Hermann's Handb. d. Physiol.*, *Physiol. d. allg. Stoffwechschels und der Ernährung*, par C. Voit. Leipzig, 1881.

l'homme à l'état d'inanition, 360 grammes chez celui qui reçoit la ration alimentaire minima d'un ouvrier, et 468 grammes lorsqu'il y a travail actif et alimentation riche, surtout en graisse. Dans ces trois expériences, la quantité d'eau ainsi *produite* par l'organisme lui-même représentait environ 16 p. 100 du poids total de l'eau éliminée.

La présence des substances minérales dans les tissus et les liquides de l'organisme et dans les divers aliments végétaux ou animaux est un fait que l'on a sans doute constaté de bonne heure. Mais sauf peut-être en ce qui concerne les sels calcaires du squelette, et peut être aussi le fer du sang, dont l'importance ne pouvait échapper longtemps, la nécessité très générale d'une alimentation minérale régulière n'a été comprise qu'à une époque très rapprochée de nous. Les premières expériences qui sont de Chossat ne portent en effet que sur l'absorption de la chaux, question qui fut reprise par Boussingault dans ses recherches classiques sur l'ossification chez le jeune porc. C'est à peu près à la même époque que remontent les recherches de Becquerel et Rodier, de Boussingault sur le fer contenu dans le sang et dans les divers aliments, mais on chercherait en vain dans les traités de physiologie d'il y a quarante ou cinquante ans, un chapitre d'ensemble consacré à l'alimentation minérale. L'importance de ce problème ne fut bien reconnue que plus tard et notamment par Liebig qui, dès 1851, dans ses *Lettres sur la chimie*, insistait avec force sur le rôle important que jouent probablement les aliments minéraux : il allait jusqu'à admettre qu'en l'absence de matériaux salins, la digestion même des aliments organiques devient impossible. Quant à la démonstration expérimentale directe du rôle alimentaire des sels minéraux chez l'animal adulte, elle n'a été fournie qu'à une époque relativement récente, puisque les classiques expériences de Forster sur l'inanition minérale, faites à Munich sous la direction de Voit, ne remontent qu'à 1869. Depuis cette époque, la question a été reprise de divers côtés et notamment par Bunge à qui l'on doit une série de remarquables recherches sur ce sujet. — Ajoutons que dans l'intervalle on avait appris, grâce aux découvertes de Pasteur, à cultiver des microorganismes dans des liquides nutritifs constitués de toutes pièces, et que l'importance des matières minérales dans le phénomène général de la nutrition ressortait indirectement de ces expériences avec un caractère de netteté et de précision que l'on ne retrouve pas au même degré dans l'expérimentation sur des organismes plus compliqués (voy. plus haut p. 30).

Les sels minéraux représentent environ 4,7 p. 100 du poids total du corps. La plus forte proportion provient du squelette, ainsi que le montrent les déterminations suivantes effectuées par Volkmann sur le cadavre d'un homme pesant 62kg,5.

	Poids absolu des cendres.	Poids relatif pour 100gr de cendres.
Pour le squelette.	2247gr,3	83gr
— les parties molles.	468gr,2	17
Total.	2715gr,5	100gr

Un homme adulte, d'un poids moyen de 70 kilogrammes, contient donc dans ses tissus environ 3kg de matières minérales.

Arrivé à l'état adulte, notre organisme s'est donc constitué, comme on le voit, une réserve considérable de sels minéraux. Ces substances sont probablement pour la plupart *combinées* aux matériaux organiques de nos tissus et représentent, au même titre que ces derniers, un élément indispensable à l'édification de l'organisme. La nécessité de l'alimentation minérale pour un individu en voie de developpement est donc *a priori* évidente. Elle apparaît moins clairement, si l'on considère l'organisme à l'état adulte. En effet, les matières minérales qui sont mises en liberté par l'usure des tissus, n'ont subi aucune transformation chimique, et il semble qu'elles pourraient servir sans perte à l'édification des formes nouvelles qui vont résulter du travail de réparation. En réalité, il n'en est pas ainsi. Une partie des sels ainsi libérés est portée par la circulation aux divers émonctoires et s'échappe au dehors. De là la nécessité d'un apport constant de matériaux inorganiques; mais on conçoit que cet apport puisse être, en qualité et en quantité, fort différent de celui que réclame l'organisme en voie de développement.

Examinons successivement, à ces deux points de vue, la valeur des divers aliments complexes étudiés précédemment, et la manière dont ils doivent être associés pour fournir à l'organisme les matières minérales dont il a besoin.

§ I. LES ALIMENTS MINÉRAUX DES ORGANISMES EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT.

Nous sommes loin de connaître exactement tant au point qualitatif que quantitatif la composition des aliments minéraux nécessaires aux organismes en voie de developpement, et en particulier au jeune mammifère.

Pour déterminer avec précision la nature des substances minérales à la fois nécessaires et suffisantes, et le degré d'utilité de chacune d'elles, il faudrait des essais méthodiques de nutrition combinés de manière à faire apparaître *successivement* le rôle et l'importance de chaque élément. Or, de tels essais nous font encore à peu près totalement défaut, et d'ailleurs les difficultés qu'ils présentent ne paraissent pas, quant à présent, pouvoir être surmontées. Il faudrait, en effet, que l'on fut en état de constituer *de toutes pièces* une alimentation complète, en ce qui concerne à la fois les matériaux organiques et minéraux, et sous une forme telle qu'elle fut acceptée sans répugnance pendant un temps suffisant par l'animal en expérience. En agissant alors successivement sur chacun des facteurs de cette alimentation (1), on verrait apparaître l'action propre à chacun d'eux. On a montré plus haut, à l'occasion des expériences sur l'absorption du fer, combien nous étions loin encore de pouvoir réaliser sur un animal supérieur une expérience aussi complète. On signalera plus loin ce qui concerne l'alimentation minérale des organismes adultes quelques tentatives heureuses faites dans cette direction et plus intéressantes encore par les problèmes nouveaux qu'elles ont soulevés que par les résultats auxquels elles ont abouti. Mais en ce qui concerne les jeunes mammifères, on ne possède que quelques expériences partielles sur l'assimilation des sels de chaux et qui seront résumées plus loin.

(1) Voy. p. 30.

A défaut d'une expérimentation méthodique, l'étude attentive du lait — l'unique aliment du nouveau-né des mammifères — a fourni des données précieuses sur la nature des sels minéraux nécessaires pendant la première période du développement G. Bunge (1), à qui la physiologie est redevable d'un ensemble de recherches si remarquables sur les matières minérales de l'organisme, a eu l'idée de comparer les cendres du lait de chienne à celles que fournit l'incinération du petit chien nouveau-né. Le tableau suivant, emprunté à Bunge, résume les résultats de cette analyse. On y a ajouté une analyse des cendres d'un lapin et d'un chat nouveau-nés et celle des cendres du sang et du sérum de chien.

CENT PARTIES de cendres contiennent	ANIMAUX NOUVEAU-NÉS			LAIT de chienne	SANG de chien	SÉRUM de sang de chien
	Lapin	Chat	Chien			
K^2O	10,8	10,1	8,5	10,7	3,1	2,4
Na^2O	6,0	8,3	8,2	6,1	45,6	52,1
CaO	35,0	34,1	35,8	34,4	0,9	2,1
MgO	2,2	1,5	1,6	1,5	0,4	0,5
Fe^2O^3	0,23	0,24	0,34	0,14	9,4	0,12
P^2O^5	41,9	40,2	39,8	37,5	13,2	5,9
Cl	4,9	7,1	7,3	12,4	35,6	47,6

On voit d'abord combien les cendres du lait diffèrent de celles du sang ou du sérum correspondant, ce qui implique, il est intéressant de le constater en passant, que la glande mammaire possède un pouvoir de sélection manifeste vis-à-vis des matériaux qui lui sont offerts par le sérum sanguin. Bunge fait ressortir en outre le parallélisme remarquable qui existe entre la composition des cendres du chien nouveau-né et celle des cendres fournies par le lait de la mère. Ce parallélisme se retrouve, même lorsque le petit n'a pas tété, ainsi qu'il résulte de l'expérience suivante, qui a porté sur une chienne pleine d'un poids de 24 kilogrammes. L'un des petits fut sacrifié aussitôt après sa naissance et avant qu'il eût tété. Son corps tout entier fut détruit et la totalité de ses cendres soumise à l'analyse. D'autre part, le lait de la mère fut recueilli pendant quatorze jours et étudié de la même façon. Bunge trouva ainsi dans 100 parties de cendres :

	Chien nouveau-né.	Lait de la mère.
K^2O	11,42	14,98
Na^2O	10,64	8,80
Ca O	29,52	27,24
MgO	1,80	1,54
Fe^2O^3	0,72	0,12
P^2O^5	39,42	34,22
Cl	8,35	16,90
	101,89	103,80
Équivalent du chlore en oxygène	1,88	3,81
	100,00	100,00

(1) G. Bunge, *Lehrbuch*, etc., p. 97.

La concordance est frappante. A la vérité, les cendres du lait sont un peu plus riches en potassium et un peu moins riches en sodium que les cendres du nouveau-né, mais suivant Bunge cette différence s'explique, à un point de vue téléologique, par ce fait que chez l'animal en voie de développement, le tissu musculaire, riche en potassium, augmente en masse relative, tandis que le cartilage riche en sodium diminue. Du reste, Bunge a pu constater effectivement par une série d'analyses que chez l'animal en croissance, la proportion relative de potasse augmente, tandis que la proportion de soude diminue. En ce qui concerne les chlorures qui sont plus abondants dans le lait, il faut remarquer aussi que ces sels sont nécessaires, non seulement à la formation de certains tissus, mais aussi à l'élimination des produits de déchet des aliments azotés (1).

Ce parallélisme si remarquable ne cesse que pour un seul élément : c'est le fer. *La teneur en fer des cendres du lait est six fois plus faible que celles des cendres du nouveau-né.* Or, comme il semble que ce dernier ne peut trouver que dans le lait tout le fer qui lui est nécessaire, il faudrait donc conclure que tous les autres éléments minéraux, potasse, soude, chaux, acide phosphorique, etc., lui sont fournis *en quantité six fois trop forte* par rapport à la quantité de fer offerte dans le même temps. Un sixième seulement des éléments minéraux autres que le fer serait donc utilisé; les cinq autres sixièmes seraient sécrétés en pure perte.

Cette apparente contradiction trouve son explication dans le fait suivant mis en lumière par Bunge et son élève Zaleski (2). *Le nouveau-né possède au moment de la naissance une provision de fer qu'il utilise au fur et à mesure qu'il se développe.*

Les analyses suivantes démontrent clairement que l'organisme est, relativement, d'autant plus riche en fer qu'on se rapproche davantage du moment de la naissance. On trouve, en effet, par kilogramme d'animal :

	Quantité de fer.
Lapin, sacrifié aussitôt après sa naissance.	0gr,1195
Lapin, âgé de 15 jours.	0441
Chien, âgé de 10 heures.	1120
Chien, de la même portée, âgé de 3 jours.	0964
Chien, d'une autre portée, âgé de 4 jours.	0749
Chat, âgé de 4 jours.	0687
Chat, âgé de 19 jours.	0469

Cette accumulation de fer se fait, au moins, en partie dans le foie, ainsi qu'il ressort des analyses de Zaleski qui a trouvé chez le chien nouveau-né 0gr,3907 et chez le chien adulte de 0gr,0429 à 0gr,0891 de fer pour 100 grammes de foie débarrassé de sang par lavage des vaisseaux et desséché à 100°. La richesse du fer du foie est donc de quatre à neuf fois plus forte chez le chien nouveau-né que chez l'animal adulte.

(1) Il semble, en effet, que pour l'élimination des déchets azotés, il faut que l'économie dispose non seulement d'un volume d'eau suffisant, mais encore d'une certaine proportion de chlorures alcalins qui sont excrétés en même temps.

(2) St. Zaleski, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. X., p. 453, 1886.

L. Lapicque (1) a repris ces analyses sur le lapin et ses résultats confirment absolument ceux de Zaleski. Il a trouvé pour 1.000 grammes de foie lavé, pesé à l'état humide, les quantités de fer suivantes :

Age.	Poids de fer pour 1000gr de foie lavé.
11 jours	0gr,20
21 jours	14
3 mois	043
—	035
—	040

Enfin plus récemment, F. Krüger (2) a obtenu des résultats analogues en déterminant la richesse en fer du foie chez l'embryon de veau, chez le jeune veau jusqu'à la huitième et dixième semaine et chez le bœuf et la vache. Il a trouvé que la teneur en fer du foie est en moyenne dix fois plus forte chez l'embryon que chez l'animal adulte.

Il est possible que d'autres organes encore soient ainsi pourvus au moment de la naissance d'une réserve de fer. Quoiqu'il en soit, on comprend que grâce à cette réserve qui lui est ainsi assurée par la voie placentaire et par conséquent sans aucun aléa, le nouveau-né puisse parer à l'accroissement très rapide de la masse de ses globules, sans qu'il ait à souffrir de l'insuffisance ou de l'irrégularité possible de l'apport de fer par la voie digestive (3).

Sauf en ce qui concerne le fer, la composition des cendres du lait est donc exactement adaptée aux besoins du jeune mammifère en voie de développement. Il nous reste à donner maintenant quelques indications sur la valeur absolue des quantités de matières minérales fournies par le lait. Voici la composition des matières minérales contenues dans *un kilogramme* de lait de femme. L'échantillon analysé a été sécrété quinze jours après l'accouchement, et après quatre jours d'une alimentation à peu près exempte de sel. On a ajouté dans la

(1) L. Lapicque, *Comptes rendus de la Soc. de Biol.* (9), t. I, p. 510, 1889.

(2) F. Krüger, *Zeitsch. f. Biol.*, nouv. sér., t. IX, p. 439, 1890. — Dans ce travail se trouvent réunis les résultats de tous les dosages antérieurs de fer dans le foie et la rate chez les animaux et chez l'homme sain ou malade, avec la bibliographie afférente.

(3) La question se poserait encore de déterminer *à quel moment l'organisme maternel prépare cette réserve de fer que le nouveau-né doit emporter avec lui.* Il est douteux, d'après Bunge, qu'une quantité aussi considérable de fer soit assimilée en surplus par la mère pendant le temps relativement court de la grossesse. Il est plus vraisemblable que longtemps déjà avant l'âge de la conception, cette réserve de fer se prépare lentement dans un organe quelconque. On s'expliquerait ainsi pourquoi la chlorose est plus fréquente chez la femme et pourquoi elle apparaît le plus souvent à l'époque de la puberté. Peut-être cette accumulation se fait-elle dans la rate? Lapicque et Krüger ont noté la faible teneur en fer de la rate chez le chien nouveau-né et chez l'embryon de veau. Chez l'animal adulte cet organe est au contraire beaucoup plus riche en fer ; Krüger signale en outre ce fait remarquable que la rate contient environ cinq fois plus de fer chez la vache que chez le bœuf. Voici quelques-uns de ses résultats :

	Poids de fer pour 100gr de rate à l'état sec.
Veaux d'une semaine (moyenne de 20 analyses)	0gr,0567
Bœufs — 18 —	0 ,4679
Vaches — 11 —	2 ,4364

seconde et la troisième colonne, les résultats fournis par un lait de vache et un lait de chienne. Les trois analyses sont de Bunge (1).

	Femme.	Vache.	Chienne.
K^2O	0,78	1,77	1,41
Na^2O	0,23	1,11	0,81
CaO	0,33	1,60	4,53
MgO	0,06	0,21	0,20
Fe^2O^3	0,004	0,0035	0,019
P^2O^5	0,47	1,97	4,93
Cl	0,44	1,70	1,63

Le poids total des cendres était de 2gr,22 pour le lait de femme, de 7gr,98 pour le lait de vache et de 13,55 pour le lait de chienne. On voit que le lait de vache est beaucoup plus riche en matières minérales que le lait de femme. C'est que le jeune veau a, toutes proportions gardées, une croissance infiniment plus rapide que l'enfant, surtout en ce qui concerne le squelette. On observerait sans doute des différences analogues entre le lait des chiennes de grande race et celui des chiennes de petite race.

On possède quelques expériences relativement à l'utilisation des matières minérales du lait par le jeune mammifère. D'après Soxhlet (2), le déchet éliminé par les excréments ne serait chez le jeune veau que de 2,6 p. 100 de la totalité des cendres du lait ; 44,4 p. 100 se retrouvaient dans les urines. Le reste, soit 53 p. 100, avait été fixé dans l'organisme. Uffelmann (3) a observé d'autre part chez un nourrisson une absorption de 67,2 p. 100 des matières minérales du lait, tandis qu'elle n'était que 50,4 p. 100 dans des expériences comparatives sur l'adulte.

Parmi ces matériaux salins, les sels de chaux sont particulièrement intéressants, à cause de leur importance capitale dans la constitution des os. En effet, le squelette d'un enfant augmente en poids absolu durant la première année d'environ un kilogramme et Forster (4) évalue, d'après ses expériences, à 5-6gr le poids moyen de phosphate de chaux fixé par semaine pendant cette année.

Des expériences directes ont été faites en vue de mesurer l'utilisation des sels de chaux du lait dans le tube digestif (5). Mais ces essais n'ont servi jusqu'à présent qu'à mettre en lumière les difficultés considérables que présentent de semblables déterminations. Il ne suffit pas, en effet, de mesurer la différence entre la quantité de sels de chaux ingérée et celle que renferment les excréments. L'observation montre, en effet, que les sels de chaux absorbés, mais non immédiatement fixés dans les tissus sont rapidement éliminés, en petites quantités par

(1) Bunge, *Dissert.* Dorpat, 1874. — Le lait de chienne provenait d'un animal nourri de viande et d'os.

(2) Soxhlet, cité par Voit, *Physiol. d. allg. Soffwechsels u. der Ernährung*, *in Hermann's Handb. d. Physiol.*, t. VI, 1re partie, p. 361. Leipzig, 1881.

(3) Munk et Uffelmann, *Die Ernährung*, etc.. Vienne et Leipzig, 1887, p. 124.

(4) Forster, cité par Munk et Uffelmann.

(5) Voy. en particulier les expériences de Forster (*loc. cit.*) et celles de Raudnitz (*Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 1, 1889, et *Médecine moderne*, 1890, p. 274) sur la digestibilité comparée du lait cru et du lait cuit.

les urines, en proportions considérables au contraire par le tube digestif. Bijl (1) a observé que la chaux introduite dans l'estomac est rapidement absorbée, mais qu'elle s'élimine de nouveau par l'intestin, dont le contenu est trouvé de plus en plus riche en chaux à mesure que l'on s'éloigne de l'estomac. L'absorption des sels de chaux ne peut donc être suivie commodément que sur des animaux en plein développement et dont les tissus fixent avec avidité la majeure partie de la chaux résorbée par la surface intestinale. C'est ce qui se passait dans l'expérience de Soxhlet citée plus haut, où 2,7 p. 100 seulement de la quantité de chaux ingérée se retrouvaient dans les excréments, tandis que plus de la moitié de la quantité absorbée restait fixée dans l'organisme. Chez l'adulte, au contraire, la majeure partie des sels de chaux absorbés n'est pas retenue par l'organisme et s'élimine de nouveau par le tube digestif, si bien que l'utilisation des sels de chaux dans le tube digestif de l'adulte paraît très médiocre (voy. plus haut l'expérience d'Uffelmann sur le lait).

Lorsque l'enfant quitte l'alimentation lactée, il importe qu'il trouve dans sa nourriture les quantités considérables de sels de chaux dont il a besoin pour continuer le développement de son squelette, et d'une manière générale les sels minéraux qu'il trouvait dans le lait. Le tableau suivant, emprunté à Bunge (2), indique les proportions de matières minérales contenues dans les principaux aliments d'origine végétale ou animale, par 100gr d'aliment pris à l'état sec.

	K^2O	Na^2O	CaO	MgO	Fe^2O^3	P^2O^5	Cl
Viande de bœuf	1,66	0,32	0,029	0,152	0,02	1,83	0,28
Froment	0,62	0,06	0,065	0,24	0,026	0,94	—
Pommes de terre	2,28	0,11	0,100	0,19	0,042	0,64	0,13
Blanc d'œuf	1,44	1,45	0,130	0,13	0,042	0,20	1,32
Pois	1,13	0,03	0,137	0,22	0,024	0,99	—
Lait de femme	0,58	0,17	0,243	0,05	0,003	0,35	0,32
Jaune d'œuf	0,27	0,17	0,380	0,06	0,040	1,90	0,35
Lait de vache	1,67	1,05	1,51	0,20	0,003	1,86	1,60

Ce tableau montre que lorsque l'alimentation mixte est peu à peu substituée au régime lacté chez l'enfant, les matériaux salins primitivement fournis par le lait se retrouvent en général en quantités suffisantes. Il n'y a de remarque à faire que pour deux éléments, le fer et la chaux. Le fer est bien plus abondamment représenté dans les divers aliments qui constituent une ration mixte que dans le lait de femme ou de vache. Bunge conclut de là que le lait ne doit jouer dans l'alimentation de la seconde enfance qu'un rôle secondaire (3). D'autres aliments plus riches en fer doivent lui être associés (4).

(1) Bijl, *Dissert. inaug.* (Heidelberg), Amsterdam, 1884; cité par G. Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XV, p. 161, 1891.

(2) Bunge, *Lehrbuch*, etc..., p. 100.

(3) A cause de sa pauvreté en fer, le lait ne saurait être davantage recommandé comme aliment principal aux individus anémiques (Bunge).

(4) Le lecteur pourra compléter les indications du tableau ci-dessus en consultant l'important travail de Boussingault sur la répartition du fer dans divers tissus ou aliments (*Annales de*

L'observation inverse s'applique à la chaux ainsi qu'il ressort du même tableau ou les aliments sont ordonnés d'après leur richesse croissante en oxyde de calcium. Les données que l'on possède sur l'absorption des sels de chaux contenus dans les divers aliments sont encore — pour les raisons indiquées plus haut — trop incomplètes pour qu'on puisse dire de telle ou telle ration mixte qu'elle est trop pauvre en sels de chaux. Mais étant donnés les besoins considérables des jeunes organismes en ce qui concerne les sels de chaux, il est indiqué de veiller à ce que l'alimentation des jeunes enfants soit toujours sous ce rapport abondamment pourvue. Bunge insiste très justement à ce sujet sur l'utilité du jaune d'œuf qui est très riche en chaux — et, ajoutons-le, en fer et en acide phosphorique — et qui est souvent mieux accepté que le lait.

Ajoutons que les sels calcaires de l'eau fournissent probablement un appoint qui n'est pas négligeable. Gautier insiste avec force sur le rôle important que jouent les eaux potables par l'apport de leurs éléments minéraux et il cite à ce propos les classiques expériences de Chossat et de Boussingault. Chossat rapporte qu'ayant nourri des pigeons avec des grains de blé bien choisis, mais contenant, d'après ses expériences antérieures, une quantité de sels calcaires insuffisante pour l'ossification, ces animaux s'engraissèrent d'abord, puis au bout d'un ou de deux mois, on les vit peu à peu augmenter leur boisson et absorber instinctivement *deux fois, trois fois, puis cinq et huit fois la quantité d'eau ordinaire*, poussés par le besoin de retrouver dans l'eau la proportion de sels calcaires insuffisante dans leur alimentation. Les expériences de Boussingault sur l'ossification du jeune porc, sont une vérification quantitative de l'observation de Chossat. L'analyse montra, en effet, qu'en 93 jours, un jeune porc avait fixé dans ses os 150^{gr} de chaux; or, l'alimentation n'en avait fourni pendant ce temps que 98^{gr}. La différence, soit 52^{gr}, provenait donc nécessairement de l'eau ingérée (1). — Ces expériences démontrent clairement que même sous la forme de sels minéraux la chaux est assimilable, mais il n'est pas démontré pourtant que les combinaisons minérales du calcium (par exemple l'eau de chaux ajoutée aux aliments d'un enfant ou la chaux contenue dans l'eau potable) soient absorbées et fixées aussi facilement que les sels calcaires apportés par nos aliments et notamment par le lait. Il est probable, en effet, que dans nos aliments les sels de chaux sont combinés aux matériaux organiques et qu'ils sont sans doute plus facilement absorbés et retenus sous cette forme.

Des expériences bien conduites et dans lesquelles on tiendrait compte des particularités signalées plus haut permettraient seules de trancher le débat et d'apporter, d'une manière générale, quelque lumière dans cette question à peine ébauchée de l'alimentation minérale des mammifères en voie de développement. Des problèmes pathologiques, tels que l'étiologie du rachitisme, ne pourront approcher de leur solution que par des expérimentations de ce genre (2). —

Chim. et de Phys. (4), t. XXVII, p. 479). Le tableau donné par Boussingault est reproduit dans Gautier, *Chimie appliquée à la physiologie*, etc. Paris, 1874, p. 44. Les quantités de fer y sont rapportées à 100^{gr} de substance *à l'état frais*.

(1) Gautier, *Chimie appliquée à la physiologie*, etc..., p. 155 et 156.

(2) Cette question de l'étiologie du rachitisme sera reprise incidemment dans la dernière partie de cet ouvrage. Il nous suffira de dire ici que le rachitisme n'est dû que très exceptionnellement

L'influence que peut exercer sur l'accroissement des muscles et des globules sanguins la présence de quantités variables de sels de potasse et spécialement de phosphate de potasse n'a été, jusqu'à présent, l'objet d'aucune expérience précise (1).

Il n'est donc pas possible, à l'heure présente, d'indiquer d'une manière précise quelle est pour le jeune mammifère en voie de développement la *ration minérale nécessaire et suffisante*, ni de signaler en ce qui concerne la valeur comparée des divers aliments mixtes, autre chose que les quelques faits isolés énoncés plus haut.

§ II. LES ALIMENTS MINÉRAUX DES ORGANISMES ADULTES.

La masse de matériaux salins éliminés dans les 24 heures par un homme adulte est assez considérable. Elle s'est élevée dans les expériences de Voit et Pettenkofer pour une alimentation mixte à 25gr environ qui se répartissent ainsi qu'il suit :

Pour les excréments	6gr,2
Pour les urines	19, 5
Total.	25gr,7

Mais il s'en faut que cette excrétion mesure les besoins réels d'un organisme adulte en fait de matières minérales, car nos aliments habituels apportent avec eux un excès de sels inorganiques qui ne font que traverser l'organisme et qui s'éliminent constamment par le rein et l'intestin. L'excrétion minérale à l'état d'inanition complète ne mesure pas davantage nos besoins réels, car, dans ces conditions, la nutrition se fait entièrement aux dépens de nos propres tissus, dont la fonte rapide met alors en liberté une quantité de sels plus considérable qu'à l'état normal, où l'usure porte surtout sur les matériaux organiques alimentaires. C'est ce que l'on constate nettement lorsque l'on soumet des chiens à l'*inanition minérale* (voyez plus loin). L'excrétion minérale, réduite dans ces conditions à un minimum, s'élève brusquement sitôt que l'on passe au régime de l'inanition totale. En outre, la composition des matériaux salins émis

à la présence dans les aliments d'une quantité insuffisante de sels de chaux. Dans un certain nombre de cas, il semble y avoir résorption insuffisante de la chaux alimentaire; plus souvent encore l'organisme paraît avoir perdu la faculté de *fixer dans le tissu osseux la chaux absorbée*. Celle-ci est alors éliminée de nouveau, et, comme on l'a indiqué plus haut, cette excrétion se fait par la surface intestinale. Il résulte de là que si l'on se borne à doser la chaux dans les aliments ingérés et dans les fèces, on peut être conduit à conclure faussement à une résorption intestinale insuffisante de la chaux alimentaire, alors qu'en réalité la cause pathogène est bien plus profonde. (E. Voit, *Zeitsch f. Biol.*, t. XVI, p. 55, 1880. — *Ibid.*, t. XXVII, p. 517, 1890. — Baginsky, *Arch. für Anat. und Physiol.*, *physiol. Abth.*, 1881, p. 357. — Seemann, *Virchow's Arch.*, t. LXXVII, p. 299. — Zander, *Ibid.*, t. LXXXIII, p. 377. — H. Bruchhaber, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVII, p. 517, 1890.) — Il n'est point d'exemple mieux approprié que celui-là pour montrer qu'il faut résolument aborder les problèmes de ce genre — et combien la médecine n'en présente-elle pas de semblables — par la voie des recherches *quantitatives*.

(1) Voy. Kemmerich, *Pflüger's Arch.*, t. II, p. 75.

pendant le jeûne absolu peut différer notablement de ce qu'elle est à l'état normal, ainsi qu'il ressort des observations faites par I. Munk (1) sur le jeûneur Cetti, à Berlin. Quant à l'inanition minérale, elle exerce sur l'ensemble de toutes les fonctions des effets si rapides et si terribles, qu'il n'est pas possible de mesurer d'après l'excrétion minérale qui persiste dans ces conditions anormales, les besoins de l'organisme à l'état normal. Des essais successifs de nutrition portant sur les divers aliments minéraux permettraient seuls de déterminer la nature et la quantité de chaque sel inorganique nécessaire à l'entretien de la vie d'un adulte. Mais de telles expériences nous manquent encore; et l'on a suffisamment insisté ailleurs sur les difficultés considérables qu'elles présentent (voy. p. 143).

La seule expérience décisive qui ait été faite jusqu'à présent porte sur l'*ensemble des matières minérales*. Elle est due à Forster (2). Cette expérience qui est demeurée classique, et sur laquelle nous aurons à revenir dans la dernière partie de cet ouvrage, a consisté à nourrir des chiens adultes avec des résidus de viande provenant de la préparation de l'extrait de viande de Liébig et ne contenant plus que $0^{gr},8$ de cendres pour 100^{gr} de matière sèche. Ces résidus étaient additionnés de graisse, de sucre et d'amidon. Après 26-36 jours les chiens soumis à ce régime de l'inanition minérale étaient mourants, tandis que l'inanition pure et simple ne tue ces animaux qu'au bout de 40 à 60 jours. Des pigeons soumis à un régime analogue se comportèrent de même.

De cette expérience, dont les détails physiologiques seront exposés ailleurs, on ne peut tirer que cette conclusion, c'est qu'un apport constant d'aliments minéraux nous est nécessaire. Comme on l'a déjà indiqué au début de ce chapitre, cette nécessité n'était pas évidente *a priori*. Mais l'essai de Forster ne nous apprend rien sur la nature ni sur la quantité des matériaux salins que nos aliments doivent contenir. Des expériences ultérieures de Lunin (3) faites sous la direction de Bunge ont démontré ce fait nouveau, à savoir la nécessité d'un apport de substances minérales *basiques*. Bunge part de ce fait, que les quatre cinquièmes environ du soufre contenu dans la partie albuminoïde de nos aliments se transforment par oxydation en acide sulfurique qui est éliminé par les urines. En posant égale à 1 p. 100 la teneur moyenne des albuminoïdes en soufre, on peut calculer qu'une ration de 100^{gr} d'albumine fournit dans les 24 heures environ $2^{gr},5$ d'acide sulfurique (SO^4H^2). Dans les conditions ordinaires, cet acide sulfurique est saturé par les sels à réaction alcaline fournis par les aliments. L'alimentation animale apporte, en effet, d'une part, des phosphates, des carbonates alcalins, des albuminates alcalins. D'autre part, les aliments végétaux, renferment des citrates, des tartrates, des malates..., des métaux, alcalins, sels à réaction souvent acide, mais qui, par oxydation, sont transformés en carbonates alcalins. La saturation des acides qui résultent des oxydations intra-organiques est pour cette raison largement assurée chez les herbivores dont l'urine est d'ailleurs toujours alcaline. Elle ne l'est qu'incomplètement chez

(1) Voyez le Compte rendu des observations faites sur Cetti, *in Berliner klinische Wochensch*, 1887, n° 24; *Maly's Jahresb*, t. XVII, p. 194.

(2) Forster, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IX, p. 297, 1873.

(3) Lunin, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. V, p. 31, 1881.

les carnivores. Mais, chez ces derniers, chez le chien en particulier, Schiniedeberg et Walter (1) ont démontré l'existence d'un mécanisme compensateur qui consiste dans la production de quantités variables d'ammoniaque (2). L'excrétion de l'ammoniaque augmente ou diminue selon la quantité d'acide dont l'organisme doit assurer la saturation. Coranda (3) et Hallervorden (4) ont étendu ces résultats à l'homme. Ce mécanisme permet donc aux carnivores de résister dans une certaine mesure aux effets de l'inanition minérale. Mais cette adaptation a une limite, et l'on conçoit qu'elle soit plus vite atteinte dans l'inanition purement minérale telle que la pratiquait Forster, que dans l'inanition totale, l'organisme réduisant dans le second cas à un minimum la quantité d'albumine détruite, et, par conséquent, la proportion d'acide formée. Lorsque cette limite est atteinte, l'acide produit, soustrait aux cellules mêmes de l'organisme les bases nécessaires à leur constitution et à leur fonctionnement, et c'est à cette action de désorganisation que seraient dus principalement les effets si puissants et si rapides de l'inanition minérale.

Cette vue de l'esprit a été vérifiée dans une certaine mesure par Lunin (5) qui, en soumettant des souris à une alimentation artificielle déminéralisée (mélange de caséine, de beurre et de sucre) a pu conserver ces animaux pendant 16-30 jours, lorsqu'il ajoutait à leur ration un peu de carbonate de soude ou de potasse. Les souris mouraient au contraire au bout de 6 à 21 jours lorsqu'elles recevaient la même alimentation sans addition de carbonate de soude ou de potasse, ou bien lorsqu'on n'ajoutait à leur pâtée qu'un sel à réaction *neutre* comme le chlorure de sodium ou de potassium.

L'addition d'un sel alcalin avait donc manifestement pour effet de *prolonger l'existence de ces animaux*. Pourtant les souris succombaient toujours au bout d'un certain temps, mais, de ce fait, on ne saurait tirer, de conclusion certaine, dans aucun sens, puisque des souris nourries avec le même mélange organique additionné de *tous les sels*, dont l'analyse révèle la présence dans le lait mouraient également dans l'espace de 20-30 jours, tandis qu'avec du lait en nature on réussissait à les conserver en bon état pendant plusieurs mois. On se heurte ici à la difficulté déjà signalée précédemment (p. 143) : c'est l'impossibilité où nous sommes, quant à présent, de constituer de toutes pièces une alimentation artificielle complète, pouvant maintenir un animal en état de santé pendant un temps suffisant.

De ces expériences on ne peut donc déduire que cette double règle encore fort vague : les aliments de l'adulte doivent contenir une certaine quantité, encore fort mal déterminée, de sels minéraux. Parmi ces sels doivent figurer probablement tous ceux que l'on trouve dans les cendres du lait, mais on ne sait rien de précis sur le degré d'importance relative de ces divers matériaux. L'observation

(1) Walter, *Arch. f. exp. Path.*, t. VII, p. 148.

(2) Cette production d'ammoniaque marche en sens inverse de la production d'urée. On sait d'ailleurs par des expériences soignées de Knierim, de Salkolwski et de Schmiedeberg, que l'urée peut prendre naissance dans l'organisme aux dépens du carbonate d'ammoniaque.

(3) Coranda *Arch. f. exp. Path.*, t. VII, p. 148, 1877.

(4) Hallervorden, *ibid.*, t. X, p. 124, 1879.

(5) Lunin, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. V, p. 31, 1881.

montre que cette première condition est toujours remplie, que notre alimentation soit mixte ou au contraire plus spécialement végétale ou animale, et que l'apport des matériaux salins est dans ces conditions toujours suffisant, surabondant même, sauf en ce qui concerne un seul sel, le *chlorure de sodium.*

En second lieu, nos aliments doivent fournir une quantité suffisante de principes alcalins. Cette condition est toujours largement assurée dans le cas d'une alimentation mixte, et surtout végétale, comme le montre la réaction faiblement acide ou même neutre ou alcaline des urines. Les aliments végétaux qui fournissent le plus abondamment ces principes alcalins sont les fruits acides, les légumes, les pommes de terre dont les malates, citrates, tartrates alcalins, etc., sont transformés dans l'organisme en carbonates alcalins. Les céréales et les légumineuses se rapprochent au contraire des aliments d'origine animale, c'est-à-dire de la viande. Elles sont riches en albumines, en substances phosphorées. Elles fournissent par conséquent beaucoup d'acide sulfurique et phosphorique et l'urine qui leur correspond a une réaction acide. Lorsqu'il y a prédominance excessive des aliments azotés, le mécanisme compensateur signalé plus haut, c'est-à-dire la production de quantités croissantes d'ammoniaque suffit à la vérité pour assurer dans une mesure suffisante la saturation des acides formés, mais l'urine présente alors une acidité prononcée et tend même à se rapprocher des urines pathologiques par certains caractères tels qu'une trop rapide précipitation de l'acide urique par le refroidissement de l'urine. — Notons encore que parmi les aliments azotés qui contribuent à donner à l'urine ces caractères presque pathologiques, figure en première ligne le fromage, aliment très riche en albumine et en combinaisons phosphorées, et fournissant, par conséquent, par sa destruction, beaucoup d'acide sulfurique et phosphorique, mais qui est très pauvre en matières minérales (1). Celles-ci passent en effet dans le petit lait au moment de la fabrication du fromage. C'est pourquoi une alimentation où prédomine le pain (céréales) et le fromage donne une urine excessivement acide.

Une seule matière minérale, avons-nous dit, doit être ajoutée directement à nos aliments : c'est le *chlorure de sodium*, bien que ce sel soit assez abondamment représenté dans notre alimentation habituelle. Bunge, qui s'est occupé de cette question pendant de longues années avec une prédilection visible, explique ce fait de la manière suivante. L'observation montre que ce sont les herbivores tant sauvages que domestiques qui recherchent le sel avec avidité, tandis que les carnivores, au contraire, ne marquent aucune prédilection pour les aliments salés. Cette différence tient à ce fait que dans un grand nombre de végétaux les sels de potassium l'emportent de beaucoup, environ trois à quatre fois sur les sels de sodium et que l'organisme subit par ce fait une continuelle spoliation en sels de sodium. Voici d'après Bunge le mécanisme de cette spoliation.

(1) Dans les tableaux d'analyses de la page 108, les fromages figurent à la vérité avec des teneurs en cendres assez considérables, mais ce fait tient à une addition de sel à la pâte du fromage, pendant la fabrication. Ce chlorure de sodium ne peut concourir en rien à la neutralisation des acides formés dans l'organisme.

Lorsque le carbonate de potassium, résultant de la combustion intra-organique des citrates, malates.... de potassium des aliments végétaux, arrive dans le sang, il fait la double décomposition, au moins partielle, avec le chlorure de sodium, si abondant dans le sérum. Il se forme ainsi deux nouveaux sels, le *chlorure* de potassium et le carbonate de *sodium*. Mais comme la constitution normale du sérum sanguin ne comporte que de petites quantités de ces deux sels, ils sont, en majeure partie, rapidement éléminés par les reins, et cette élimination se répétant à chaque nouvel afflux de sels potassiques, il résulte de là en ce qui concerne le chlorure de sodium une spoliation continuelle, d'où ce besoin qui pousse les herbivores à rechercher instinctivement le sel marin.

Bunge appuie sa démonstration d'une part sur quelques expériences faites sur lui-même et d'autre part sur une vaste enquête historique et ethnographique à à laquelle il s'est livré pendant de longues années.

Les expériences ont consisté dans l'ingestion, à jeun, des divers sels de potasse qui figurent dans l'alimentation de l'homme. Toujours Bunge a constaté, par l'analyse des urines, qu'il y avait eu déplacement d'une notable proportion de sodium. Ainsi 18 grammes de potasse (K^2O) ingérés dans le cours des vingt-quatre heures, en trois doses, à l'état de phosphate ou de citrate, ont provoqué une élimination supplémentaire par les urines de 6 grammes de sel marin (Na Cl). Il y eut en outre encore 2 grammes de soude (Na^2O) éliminés en surplus, parce que les sels de potasse ingérés avaient sans doute fait la double décomposition non seulement avec le chlorure de sodium mais aussi avec d'autres composés sodiques. Ces 6 grammes de chlorure de sodium représentent à peu près la moitié de la quantité de sel marin contenue dans les cinq litres de sang d'un adulte, et cependant la quantité de potasse ingérée avait été inférieure à celle qu'absorbe par exemple un végétarien avec ses aliments dans le cours des vingt-quatre heures. Il serait curieux de savoir jusqu'où peut aller cette spoliation en sels de soude. Bunge n'a pas fait jusqu'à présent d'expérience à ce sujet.

D'autre part, Bunge a établi par une enquête très soignée et très riche en documents les plus variés que dans tous les temps et sous toutes les latitudes, les peuples agricoles et végétariens ont recherché et recherchent encore avec avidité les sources salées ou les dépôts de sels. Au contraire les peuples chasseurs et pêcheurs, qui ont une alimentation presque exclusivement animale, ou bien ne connaissent pas le sel ou bien en repoussent l'usage. Il serait trop long de reproduire ici les observations si nombreuses que Bunge a réunies à ce sujet sur un grand nombre de populations du nord de la Russie, de la Sibérie, des Indes anglaises, de l'Arabie, de l'Afrique centrale et méridionale, de la Nouvelle-Hollande, de l'Amérique, etc., et qui toutes vérifient la thèse émise tout à l'heure. Bunge cite encore les observations personnelles de quelques explorateurs et qui constituent de véritables expériences de contrôle. C'est ainsi que l'astronome L. Schwarz raconte avoir vécu pendant trois mois dans le pays des Toungouses en se nourrissant exclusivement de viande de renne et de gibier de plume et sans ressentir aucun besoin de sel. Au contraire, Mungo Park, dans ses récits de voyage dans l'Afrique australe, au milieu de populations purement agricoles et végétariennes, après avoir décrit l'avidité avec laquelle les nègres recherchent le sel, très rare dans ces régions, ajoute ces lignes : « J'ai moi-même souffert

très péniblement de la rareté de ce produit. Une alimentation constamment végétale finit par amener un besoin de sel si douloureux que je ne saurais le décrire (1).

Bunge a étudié à ce propos la teneur en potasse et en soude d'un grand nombre d'aliments, et les conclusions auxquelles il a abouti, présentent, outre leur intérêt physiologique, une importance considérable au point de vue de l'hygiène alimentaire de l'homme sain ou malade.

Voici d'abord un tableau qu'il a réuni et dans lequel les aliments sont rangés par ordre de richesse croissante en potasse. Les chiffres indiquent les quantités de potasse ou de soude contenues dans 1000 parties en poids d'aliment sec :

	K^2O	Na^2O
Riz	1	0,03
Sang de bœuf	2	19
Avoine, Froment, Seigle, Orge	5 - 6	0,1 - 0,4
Lait de chienne	5 - 6	2 - 3
Lait de femme	5 - 6	1 - 2
Pommes	11	0,1
Pois	12	0,2
Lait des herbivores	9 - 17	1 - 10
Herbe	6 - 18	0,3 - 1,5
Viande de bœuf	19	3
Haricots	21	0,1
Fraises	22	0,2
Trèfle	23	0,1
Pommes de terre	20 - 28	0,3 - 0,6

Ce tableau montre que la richesse des végétaux en sels de potasse est assez variable. Aussi tous les herbivores n'éprouvent-ils pas nécessairement au même degré (2) ce besoin de sel marin signalé plus haut. Mais l'addition de sel à leur nourriture leur est en général favorable, ainsi que l'ont établi depuis longtemps d'anciennes observations de Barral, de Boussingault et d'autres auteurs. La faible teneur du riz en sels de potasse est également à signaler. Cet aliment contient six fois moins de potasse que les céréales, 10-20 fois moins que les légumineuses et jusqu'à 20-30 fois moins que la pomme de terre (3).

(1) Cité d'après Bunge, *Lehrbuch*, etc., p. 113.

(2) Muntz rapporte que l'on a remarqué depuis longtemps que l'avidité pour le sel est bien plus grande chez les animaux des pâturages alpestres que chez ceux des pays de plaines, et il explique ce fait par la richesse variable des fourrages en sel marin, comme le montrent les chiffres suivants :

	CHLORURE DE SODIUM p. 100	
	Montagne.	Vallée.
Foin	0gr,254	1gr,017
Trèfle	0, 285	0, 505
Paille de seigle	0, 054	0, 127

(A. Müntz, *Comptes rendus*, t. CXII, p. 447, 1891).

(3) Aussi l'usage du riz ne provoque-t-il pas ce besoin instinctif de sel signalé plus haut (Bunge).

Il est intéressant de se rendre compte en outre de la relation qui existe entre la soude et la potasse dans nos aliments. L'organisme tout entier des mammifères contient environ 1 équivalent (de 0,7 à 1,3 exactement) de potasse pour 1 équivalent de soude. Voici quelle est à cet égard, d'après Bunge, la composition de nos principaux aliments.

Pour un équivalent de soude (Na^2O), *les aliments suivants contiennent :*

	ÉQUIVALENTS de K^2O		ÉQUIVALENTS de K^2O
Sang de bœuf	0,07	Avoine	15 - 21
Blanc d'œuf	0,7	Riz	24
Jaune d'œuf	1,0	Seigle	9 - 57
Lait de carnivores	0,8 - 1,6	Herbe	3 - 57
Betterave	2	Pommes de terre	31 - 42
Lait de femme	1 - 4	Pois	44 - 50
Lait des herbivores	0,8 - 6	Fraises	71
Viande de bœuf	4	Trèfle	90
Froment	12 - 23	Pommes	100
Orge	14 - 21	Haricots	110

De la composition du lait de femme et de celui des herbivores, il est permis de conclure que notre alimentation peut renfermer sans inconvénients jusqu'à 4 et 6 équivalents de potasse pour 1 équivalent de soude. Mais lorsque la teneur en potasse dépasse cette proportion, il faut corriger les effets produits par ces doses excessives en ajoutant du sel marin à nos aliments. C'est bien là ce que nous faisons pour la plupart de nos aliments végétaux habituels et surtout pour les pommes de terre. Mais la quantité de sels minéraux qui traversent l'organisme peut devenir énorme dans ces conditions, lorsqu'il y a prédominance d'un aliment végétal riche en potasse et pauvre en albumine comme la pomme de terre. Le tableau suivant donne idée de la quantité de sels alcalins absorbés, en même temps que 100 grammes d'albumine pour les divers aliments (Bunge) :

Pour 100gr *d'albumine, on trouve dans les aliments suivants :*

	K^2O	Na^2O
Sang de bœuf	0gr,2	2gr
Riz	1	0,03
Viande de bœuf	2	0,3
Froment, Seigle, Pois	2 - 5	0,05 - 0,3
Lait de femme	5 - 6	1 - 2,4
Pommes de terre	42	0,7

Ces chiffres montrent que pour amener le rapport $\frac{K^2O}{Na^2O}$ à la valeur qu'il pré-

sente pour le lait, l'addition de très petites quantités de sel marin suffirait en ce qui concerne la plupart de nos aliments végétaux, les céréales, les légumineuses et surtout le riz. Dans le cas d'une alimentation moyenne, un à deux grammes de sel marin dans les vingt-quatre heures seraient une dose amplement suffisante. Or, la plupart du temps nous consommons par jour vingt à trente grammes de sel et souvent davantage. L'habitude des boissons alcooliques accentue encore cette tendance à l'usage immodéré des aliments salés. Bunge, après avoir signalé le danger qu'il peut y avoir à faire passer quotidiennement par le rein des masses aussi considérables de matériaux salins ajoute très judicieusement : « Il n'est point d'organe dans notre corps qui soit aussi impitoyablement malmené que le rein. L'estomac, lorsqu'on le surcharge, réagit aussitôt. Le rein, au contraire, est forcé de tout accepter patiemment. Le dommage qu'il subit ne devient manifeste que lorsqu'il est trop tard pour remédier aux lésions produites (1). »

§ III. CONDIMENTS ET SUBSTANCES ANALOGUES

A côté des trois groupes d'aliments simples décrits plus haut, nous consommons encore un ensemble très varié d'autres substances qui n'interviennent pas directement dans les phénomènes de nutrition, en ce sens que leur absorption ne constitue, en général, ni un apport de matière servant à la réparation des tissus, ni un apport d'énergie chimique pouvant être utilisée par l'organisme. Ces substances que les auteurs allemands réunissent sous la rubrique si commode de « Genussmittel » (2) peuvent être, un peu arbitrairement divisées en deux groupes, les condiments proprement dits et les aliments dits d'épargne. Examinons successivement ces deux catégories.

Il ne suffit pas pour réaliser l'entretien de la vie, que le mélange convenable des divers aliments simples soit introduit dans le tube digestif. Il faut encore que par une action agréable exercée sur le goût et l'odorat, ces aliments plaisent et provoquent l'appétence. Cet ensemble de sensations, dont la description exacte est du ressort de la physiologie, est absolument nécessaire à la digestion, sans doute parce qu'elles agissent par voie réflexe sur la sécrétion des sucs digestifs. Des aliments inodores et insipides répugneraient rapidement. Or, à l'exception des sucres, les divers aliments simples qu'on vient d'étudier sont sans action sur le goût et l'odorat, lorsqu'on les prend à l'état de pureté.

En réalité, les divers mélanges alimentaires que nous offrent les tissus

(1) Bunge fait remarquer ici combien est modeste le travail d'élimination imposé au rein par une alimentation au riz : Pour 100^{gr} d'albumine le riz n'apporte que 2^{gr} environ de sels alcalins, et à ce titre il est bien supérieur à la pomme de terre (comme aussi du reste en ce qui concerne sa richesse en matières azotées). Ce serait donc à ce point de vue, un excellent aliment pour les brightiques.

(2) C'est-à-dire, littéralement, *aliments de jouissance*, opposé à « Nahrungsmittel », l'aliment proprement dit.

végétaux et animaux sont toujours accompagnés de substances, qui donnent à chacun de ces mélanges leur odeur et leur saveur particulière. Ces corps sont des huiles essentielles, des acides, des éthers, etc..., dont l'étude chimique est le plus souvent à peine ébauchée. D'autre part, l'art culinaire, outre qu'il agit avantageusement sur l'état physique ou chimique des substances alimentaires, modifie encore d'une manière heureuse ces caractères organoleptiques ou bien en fait naître de nouveaux. C'est ainsi que le fait de rôtir la viande provoque, par suite d'un commencement de destruction pyrogénée la formation de substances ayant un arome agréable (1). De même dans la cuisson du pain, il se produit dans la croûte un peu de caramel et d'autres substances, de nature aromatique, qui contribuent à donner au pain son odeur et sa saveur agréable.

L'art culinaire intervient en outre par l'addition directe à nos aliments de substances odorantes ou possédant une saveur agréable ou excitante. Ce sont, outre le sel marin dont il a été longuement question plus haut, des huiles essentielles, des éthers, des glucosides, des acides, etc..., tel que les contiennent le poivre, la moutarde, la muscade, le citron... Le mode d'action de toutes ces substances est un problème de physiologie nerveuse des plus intéressants, mais par son côté chimique, la question échappe encore à toute explication.

Sous la rubrique tout à fait impropre d'*aliments d'épargne*, on décrit une série de mélanges complexes dont quelques-uns renferment des quantités assez notables de matériaux alimentaires, mais qui sont recherchés et prisés surtout à cause de substances excitantes ou agréables de nature diverse qu'ils renferment. Ces substances ne représentent pas comme une graisse ou une albumine un apport d'énergie. L'action qu'elles exercent sur la nutrition générale ou le fonctionnement de tel ou tel organe est indirecte. Elle se fait par l'intermédiaire du système nerveux et peut sans doute se résumer dans ce fait général que la dépense de l'énergie dont dispose l'organisme est rendue plus aisée et plus rapide. Restons-en pour l'instant à cette indication très sommaire : L'étude du mécanisme de cette action, de ses conditions, de ses effets sortiraient du cadre de ces notions préliminaires.

On se bornera donc ici à classer et à caractériser ces *aliments d'épargne* au point de vue chimique.

Une dernière remarque se présente ici : elle est relative à l'expression d'aliment d'épargne. On dira, dans la dernière partie de cet ouvrage, comment on peut concevoir et dans quelles conditions on peut observer des phénomènes d'épargne. Mais, dès à présent, il convient de signaler l'erreur fondamentale qui dans beaucoup de publications se cache et circule sous cette expression. Visiblement on semble croire que les aliments d'épargne permettent à la machine animale de produire du travail sans qu'il y ait usure correspondante, sans qu'il

(1) D'après Falck, ce serait surtout l'acide inosique, la créatine et l'hypoxanthine qui donneraient naissance à de tels produits, mais il est probable que l'albumine, la gélatine, et sans doute aussi la graisse participent à ce commencement de décomposition (Falck, *Das Fleisch*, 1880, p. 384; cité par Munk et Uffelmann, *Die Ernhärung*, Vienne et Leipzig, 1887, p. 255).

y ait désassimilation, ou tout au moins avec une désagrégation chimique abaissée à un minimum extrêmement faible et *hors de toute proportion avec le travail fourni.*

La réfutation d'un tel raisonnement se trouve tout entière dans les idées générales qui ont été exposées au début de cet ouvrage. On ne reviendra donc point ici sur ces idées.

Nous nous occuperons ici *du bouillon, du café, du thé, du cacao et des boissons alcooliques.*

Bouillon. Lorsqu'on introduit de la viande dans de l'eau froide et que l'on chauffe progressivement, les principes solubles du tissu musculaire, c'est-à-dire les sels solubles, les matières extractives et les matières albuminoïdes solubles passent peu à peu en dissolution. Vers 56°, la presque totalité de l'albumine est coagulée, mais le liquide reste rougeâtre jusqu'à 70° environ. A ce moment, l'hémoglobine est à son tour coagulée et décomposée, et le bouillon formé prend sa couleur jaunâtre, tandis que les matières protéiques coagulées se rassemblent à la surface sous la forme d'une écume grise que l'on enlève généralement. Le bouillon ainsi obtenu est très savoureux ; la viande au contraire est fortement rétractée, dure et à peu près insipide.

Lorsqu'au contraire, on introduit la viande dans l'eau bouillante, ce qui est la manière d'opérer la plus habituelle, et que l'on entretient l'ébullition, la surface de la viande est immédiatement saisie par la coagulation et l'exsudation des matériaux solubles est considérablement diminuée. La viande reste molle, savoureuse; le bouillon est au contraire beaucoup moins riche.

Quel que soit, d'ailleurs, le mode opératoire employé, le liquide obtenu a une valeur alimentaire à peu près nulle. Ce fait ressort immédiatement de la composition du bouillon qui est à peu près la suivante :

	Pour 1.000^{cc}
Matières albuminoïdes	3-4^{gr}
Gélatine	3-7
Corps gras	2-4
Sels de la viande et sel marin	12-18
Matières extractives	4,5 à 7,7

On voit que la proportion des matières nutritives contenues dans un litre de bouillon est extrêmement faible. La majeure partie des matières albuminoïdes est en effet éliminée par la coagulation ; le glycogène du muscle, rapidement transformé après la mort en glucose, puis en acide lactique, ne passe jamais en nature dans le bouillon; enfin, la richesse en corps gras, pour des raisons faciles à comprendre, ne peut dépasser un certain taux nécessairement peu élevé. Restent la gélatine dont la valeur nutritive est médiocre (1) et les matières extractives azotées qui ne sont que des produits de déchet dont le rôle alimentaire est terminé.

(1) Le bouillon ne peut d'ailleurs contenir que très peu de gélatine, même si l'ébullition a duré longtemps, puisque des dissolutions de gélatine à 1 p. 100 seulement se prennent en gelée par le refroidissement.

On peut en dire autant du bouillon préparé avec l'extrait de viande, puisque ce dernier n'est autre chose qu'un extrait aqueux, fait en définitive dans les mêmes conditions que le bouillon et évaporé, après filtration, jusqu'à consistance sirupeuse.

Les conclusions que l'on vient d'énoncer relativement à la valeur alimentaire du bouillon, ne sont acceptées, d'une manière à peu près générale, que depuis un petit nombre d'années. Le bouillon et l'extrait de viande ont été, en effet, considérés d'abord sans conteste comme des aliments d'une haute valeur, et encore aujourd'hui cette opinion a cours dans le grand public et auprès de bon nombre de médecins. Le débat, qui a duré près d'une trentaine d'années (1), a commencé vers 1845 par des expériences de Parmentier et Proust (2), qui préparèrent les premiers des extraits de viande. Ils faisaient infuser de la viande hachée dans de l'eau tiède, chauffaient ensuite le liquide jusqu'à ébullition pour coaguler l'albumine, puis évaporaient après filtration jusqu'à consistance sirupeuse. Un kilogramme de viande fournit à peu près 30gr d'extrait. Peu après, en 1867, Liebig qui poursuivait alors ses classiques recherches sur la composition de la viande, porta à son tour son attention sur cette question. Il fit valoir les avantages des extraits faits d'après la méthode de Parmentier et Proust, pour l'approvisionnement des places fortes et des navires, et c'est à la suite des nombreuses publications qu'il fit à ce sujet que se constitua peu à peu la fabrication industrielle des extraits de viande dans les pays transatlantiques.

Bien que Liebig soit resté jusqu'à la fin de sa carrière partisan convaincu de la valeur nutritive de l'extrait de viande, il n'a pas laissé d'expliquer cette action par les raisons les plus différentes. Après avoir attribué aux matières extractives, et spécialement à la créatine et à la créatinine, le rôle de véritables aliments du tissu musculaire, il en vint à considérer plus tard le bouillon comme n'agissant que par ses « sels nutritifs ». Liebig pensait, en effet, qu'en l'absence de ces sels certains aliments, tels que le pain, ne sont que très partiellement utilisés dans le tube digestif, et que l'extrait de viande, par l'apport de ses matériaux salins, rend possible la digestion complète de ces aliments. Plus tard, ce fut aux matières extractives azotées qu'il attribua la vertu alimentaire de l'extrait de viande. Les aliments végétaux contiennent, en effet, comme la viande, des albuminoïdes, des graisses, des hydrates de carbone, mais les matières extractives azotées du tissu musculaire leur font défaut. Or, Liebig voyait dans ces substances la raison des effets spéciaux de l'alimentation carnée, c'est-à-dire l'élan, l'énergie physique et morale que cette alimentation procure habituellement, et il soutenait que l'addition d'extrait de viande aux aliments végétaux devait conférer à ces derniers les mêmes qualités. Enfin, en dernier lieu, revenant à ses premières appréciations, Liebig considéra les matières extractives comme représentant des éléments indispensables à la constitution normale du tissu musculaire, en même temps qu'une source d'énergie. Si ces

(1) Voy. pour cet historique : Liebig, *Untersuchungen über das Fleisch*, 1847, et *Lettres sur la Chimie*. — Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VI, p. 354, 1870, et *Hermann's Handb. d. Physiol.*, *Die Ernährung*, t. VI, 1re partie, p. 450. C'est à ce dernier exposé qu'est emprunté en grande partie le cours historique qui suit.

(2) Parmentier et Proust, *Ann. de Chim. et Phys.* (3), t. XVIII, p. 177.

matières extractives sont fournies directement à l'organisme, celui-ci n'a point besoin de les produire aux dépens de ses albuminoïdes dont une partie se trouve ainsi économisée.

Ces diverses théories, sous une forme plus ou moins confuse, sont encore en crédit chez un grand nombre de médecins qui se représentent volontiers l'extrait de viande ou le bouillon concentré comme contenant sous un petit volume toute l'énergie chimique, d'une masse considérable de viande, et comme représentant par conséquent un apport de « force » considérable. En réalité, il n'en est rien. Un aliment nous apporte de la force lorsque par sa décomposition en des termes plus simples, il peut mettre en liberté une certaine quantité d'énergie utilisable pour l'organisme. Ainsi se comportent les albuminoïdes, les graisses, les hydrocarbonés, édifices moléculaires complexes, très élevés, construits avec accumulation d'une grande quantité d'énergie, et dont l'écroulement progressif fournit à l'organisme la force dont il a besoin. Or, on a montré plus haut que de telles substances ne se trouvent dans le bouillon ou dans l'extrait de viande qu'en quantités très minimes, d'où il suit que la valeur alimentaire (1) de ces deux préparations est nécessairement très faible.

Restent les sels et les matières extractives. Les premiers, riches surtout en acide phosphorique et en potasse, n'ont pour nous qu'une valeur médiocre, étant donné qu'un grand nombre d'autres aliments, bien moins coûteux que l'extrait de viande, nous fournissent en surabondance les mêmes éléments minéraux. Quant aux matières extractives, créatine, créatinine, xanthine, etc..., elles pourraient, à la vérité, par leur décomposition en des corps plus simples, produire de petites quantités d'énergie, mais en fait l'expérience montre que ces substances, d'ailleurs contenues dans le bouillon en très faible quantité, se retrouvent inaltérées dans les urines. Il ne saurait donc être question ici d'un apport de force.

Cette conclusion est en pleine contradiction avec tout ce que l'observation quotidienne semble nous apprendre sur les effets bienfaisants du bouillon. Chacun de nous a pu constater la sensation de réconfort et de stimulation agréables que procure rapidement l'ingestion d'une ration de bouillon, après une marche ou un jeûne prolongés. Le même effet s'observe chez les malades ou les convalescents. Mais de cette « sensation de force », qui est d'ailleurs de très courte durée, il ne faut pas conclure à un véritable apport d'*énergie*. Il est possible que l'économie soit mise en état de dépenser plus aisément l'énergie dont elle dispose encore, mais la somme de cette énergie n'a pas été augmentée sensiblement. En ce qui concerne plus spécialement les sensations éprouvées du côté du tube digestif, il faut remarquer que le phénomène de l'inanition comprend deux éléments : un élément organique qui est l'état de dénutrition ou d'appauvrissement des tissus, et un élément nerveux, la sensation de la « faim » qui est la conséquence et comme la traduction du premier. Or, la faim, et avec elle toutes les autres sensations internes qu'elle comporte, peut être supprimée sans qu'il y ait en même temps réparation organique. C'est ce que l'on observe dans l'état d'inappétence totale produit par la plupart des maladies, ou dans des

(1) Dans le sens restreint du mot (voy. p. 58.)

états d'exaltation psychique intense. On conçoit donc très bien que le bouillon puisse, par un effet analogue, atténuer toutes les sensations de la faim et « réconforter » puissamment, tout en étant hors d'état de produire à lui seul une réparation organique réelle.

Il convient d'ajouter immédiatement que si la valeur alimentaire très médiocre du bouillon est hors de doute, la raison précise de cette action de réconfort si réelle, est encore totalement inconnue. Parmi les matières extractives bien étudiées, quant à présent, la créatine et la créatinine sont sans action sensible sur l'excitabilité musculaire ou nerveuse. Quant aux sels de potasse, il est inexact d'admettre, comme l'a avancé Kemmerich, qu'ils agissent à petites doses comme excitants, et à fortes doses comme paralysants du cœur. Bunge a démontré que par voie digestive, même aux doses où ils produisent des vomissements, de l'hyperhémie des muqueuses gastriques et intestinales, et même une gastro-entérite violente, ces sels sont sans action sur le cœur (1). L'usage même immodéré de l'extrait de viande est donc à cet égard sans danger.

Café et thé. — Dans la même catégorie des excitants agréables en même temps qu'inoffensifs rentrent le thé et le café. On a donné plus haut (p. 111) un tableau de leur composition. Tous deux contiennent le même alcaloïde, la *caféine* ou *théine*, qui est une *triméthylxanthine.*

La torréfaction du *café*, opérée ordinairement à une température de 200 à 250° fait perdre au grain environ 16-17 p. 100 de son poids, cette perte se répartissant à peu près également entre l'eau et les matières organiques. Dans cette opération, il disparaît, d'après Smith, un peu de caféine; en outre, le sucre se transforme en produits caraméliques, tandis que l'albumine, le tannin et d'autres substances fournissent également des produits pyrogénés en grande partie solubles dans l'eau, parmi lesquels figure un corps huileux, aromatique, le *caffeol*, $C^8H^{10}O^2$. C'est une huile à odeur agréable de café, bouillant à 195°-197°, un peu soluble dans l'eau bouillante, facilement soluble dans l'alcool et dans l'éther. Par fusion avec de la potasse, elle donne de l'acide salicylique (2).

D'après Payen, 100 p. de café torréfié abandonnent à l'eau bouillante environ 25 p. de matériaux solubles dont voici la composition d'après J. Kœnig. On a indiqué, dans la seconde colonne, la composition de l'extrait pour 15gr de café (soit environ pour une tasse) :

	Pour 100gr de café torréfié.	Pour 15gr.
Extrait	25gr,50	3,82
Caféine	1, 74	0,26
Huile	5, 18	0,78
Mat. org. non azotées	14, 52	2,17
Cendres	4, 05	0,61

L'infusion de *thé* est en général plus riche en matériaux solide que celle du

(1) Injectés directement dans le sang, ils produisent au contraire un arrêt du cœur presqu'immédiat; mais cette action n'est jamais précédée d'une accélération (Bunge, *Lehrbuch*, etc., p. 137).
(2) Bernheimer, *Monatsh. f. Chem.*, t. I, p. 456.

café. Voici pour 100gr de feuilles de thé desséchées à l'air et pour 5gr (la dose nécessaire pour deux tasses d'un thé fort), le poids des matériaux qui passent dans l'extrait.

	Pour 100gr de thé.	Pour 5gr de thé.
Extrait	33,gr64	1,gr68
Caféine	1, 35	0, 07
Autres mat. org. azotées	9, 44	0, 47
Mat. org. non azotées	19, 20	0, 96
Cendres	3, 65	0, 18

Parmi les matériaux organiques autres que la caféine ou théine figurent de petites quantités de matières albuminoïdes, des résines, une huile aromatique, du tannin, etc... Liebig a signalé, en outre, la richesse du thé en sels de fer. L'extrait aqueux de 100gr de thé contient jusqu'à 0gr,083 d'oxyde ferrique.

Signalons encore un certain nombre d'autres produits végétaux riches en caféine et qui servent dans divers pays à la préparation de boissons analogues au thé et au café. Les indigènes du centre de l'Afrique se servent de la *noix de Kola* (voy. p. 111), ceux du sud de l'Afrique des feuilles de certaines espèces de *Cyclopia ;* dans le sud de l'Amérique on utilise l'*ilex paraguensis* et les semences de *Paulinia sorbilis*, et chez les indiens de l'Amérique du Nord, plusieurs espèces d'*ilex*. Ce fait, dit Bunge, est d'autant plus curieux que la caféine ne révèle sa présence dans ces diverses plantes ni par son odeur, ni par une saveur particulière.

Toutes ces boissons ont une valeur nutritive tout à fait négligeable et n'interviennent qu'indirectement dans le phénomène de la nutrition par l'action excitante qu'elles exercent. On dira, à propos de l'étude générale des mutations de matières ce que l'on sait sur leur mode d'action, et l'on discutera à ce propos la théorie des « aliments d'épargne ».

Cacao et chocolat. — Les semences de cacao (*théobroma cacao*) renferment un alcaloïde très voisin de la caféine, la *théobromine*, qui est une *diméthylxanthine*, et dont l'action sur le tissu musculaire et le système nerveux central est, d'après Filehne (1), très analogue à celle de la caféine. La composition du cacao et celle du chocolat ont été données dans les tableaux de la page 111. En général, les chocolats de première qualité contiennent parties égales de cacao et de sucre; mais dans les qualités ordinaires, on fait entrer jusqu'à 66 p. 100 de sucre.

Le chocolat est non seulement, par son alcaloïde et peut-être encore par d'autres substances, un excitant agréable, mais encore un véritable aliment, principalement à cause de sa richesse en sucre et en corps gras. Sa teneur en albuminoïde, bien qu'assez faible (6 à 7 p. 100) n'est point négligeable, si l'on considère que le chocolat est ordinairement consommé en quantité beaucoup plus considérable que le café et le thé. Enfin, son faible volume, son arome agréable et la facilité avec laquelle il est généralement accepté en font un aliment précieux.

Notons encore, comme il a été fait pour le thé et le café, les quantités des

(1) Filehne, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1886, p. 72.

divers aliments simples fournies par une ration de chocolat cuit à l'eau et pour laquelle on peut évaluer à 40gr environ la quantité de chocolat sec employé.

	Pour 40gr de chocolat.
Matières azotées	2gr,47
Corps gras	8 ,41
Corps sucrés	21 ,76
Alcaloïde	0 ,27

Boissons alcooliques. — L'élément principal de ces boissons est l'alcool éthylique ordinairement accompagné de petites quantités d'autres alcools, d'un poids moléculaire plus élevés (alcools propylique, butylique, amylique, etc.).

On a beaucoup discuté sur le rôle de l'alcool dans l'organisme. L'alcool est-il un aliment ? La réponse à cette question varie avec le sens qu'on attache au mot aliment lui-même. Si l'on considère comme alimentaire toute substance qui « après absorption se transforme dans notre corps de manière à mettre de l'énergie en liberté », il semble logique de faire de l'alcool un aliment. En effet, une faible partie seulement de l'alcool (ingéré à doses moyennes) passe inaltérée par le poumon et les urines ; le reste subit une combustion dont les produits sont encore mal déterminés, mais à laquelle correspond nécessairement un certain effet thermique. Mais Bunge (1) fait remarquer ici qu'il n'est point démontré du tout que l'organisme soit en état d'utiliser, pour l'accomplissement d'une fonction quelconque, l'énergie ainsi libérée. L'objection est fondée et s'applique d'ailleurs à un grand nombre de faits du même genre. La benzine introduite dans l'économie est transformée en phénol ; mais l'organisme tire-t-il un profit quelconque de cette oxydation ? C'est ce que l'on ne saurait affirmer. Bunge ajoute qu'en ce qui concerne l'alcool, on ne peut arguer que la chaleur produite par l'oxydation de ce corps contribue tout au moins à la calorification générale, et qu'il y a eu finalement bénéfice pour l'organisme, qui a pu restreindre d'autre part la combustion des matériaux dont il dispose. En effet, outre que ce dernier point n'est pas démontré, il arrive que l'action exercée par l'alcool sur les centres nerveux aboutit à une vaso-dilatation périphérique, ce qui augmente par conséquent la déperdition de chaleur dans une mesure probablement considérable.

On touche ici au problème si complexe de l'action exercée par l'alcool sur le système nerveux et par l'intermédiaire de celui-ci sur les phénomènes de nutrition et de mutation de matière. Il est possible que, par cette voie, l'alcool puisse « contribuer à assurer le bon fonctionnement de l'un quelconque de nos organes » et mériter par là qu'on lui confère la qualité d'aliment, dans le sens le plus large de ce mot (voy. p. 54); mais cette question ne pourra être discutée utilement qu'après une étude complète des organes et de leurs fonctions, et des mutations de matières en général. Ce qui précède suffit pour montrer que très probablement l'alcool n'est point un « aliment » au même titre qu'un sucre ou qu'une graisse.

A côté de l'alcool, les boissons fermentées contiennent encore un certain

(1) Bunge, *Lehrbuch*, etc..., p. 124.

nombre d'autres substances, dont le rôle, au point de vue alimentaire, ne peut être que très secondaire et tout à fait indirect.

Voici, par exemple, la composition moyenne des bons *vins* de l'ouest de la France :

Alcool (en poids)	8gr,00 p. 100
Extrait sec	2, 6
Acide tartrique	0, 56
Glycérine	0, 7
Azote	0, 04
Tannin et matière colorante	0, 18
Matières minérales	0, 25
Acide phosphorique	0, 03
Potasse	0, 11

Le *cidre* renferme en général de 2 à 4 p. 100 d'alcool avec 6 à 7 p. 100 d'extrait sec, dont 2-4gr de sucre.

La *bière* contient en proportions plus appréciables des matériaux réellement alimentaires. Elle renferme, en effet, de petites quantités d'albumine soluble ou de peptone, de la dextrine et du sucre ; enfin, ses cendres sont assez riches en acide phosphorique. Voici, d'ailleurs, à titre d'exemple, la composition moyenne d'une bière de bonne qualité, que nous citons d'après Voit :

Eau	90gr,71 p. 100
Acide carbonique	0, 218
Alcool (en vol.)	3, 679
Extrait	5, 612
Albumine	0, 491
Sucre	0, 872
Dextrine et gomme	4, 390
Glycérine	0, 218
Cendres	0, 223

On voit qu'un litre de bière peut fournir jusqu'à 50gr d'hydrocarbonés sous une forme éminemment assimilable, sans doute, mais aussi à un prix infiniment supérieur à celui des hydrates de carbone achetés avec le lait ou le pain. Le vulgaire n'a donc point tort de croire que la bière « nourrit » dans une certaine mesure, mais il ne s'aperçoit pas à quel prix exorbitant il paie ce qu'il y a de réellement « alimentaire » dans cette boisson.

Quant aux *eaux-de-vie*, elles contiennent de 30 à 60 p. 100 d'alcool dont une partie est représentée par des alcools supérieurs. Les matériaux solides, très peu abondants pour les eaux-de-vie proprement dites (kirsch, cognac, rhum) s'élèvent à 25-40 p. 100 dans les *liqueurs* (chartreuse, anisette, etc...) qui renferment une notable proportion de sucre.

La composition des boissons alcooliques préparées à l'aide du lait figure dans le tableau de la page 108. La valeur alimentaire de ces boissons qui est considérable se déduit aisément des chiffres indiqués.

Telle est la composition des matériaux à l'aide desquels l'homme et les animaux supérieurs édifient leurs tissus et réparent sans cesse les pertes que subit

leur organisme. Entre les aliments tels qu'on vient de les décrire, et la cellule, véritable foyer des phénomènes de nutrition et de désagrégation, sont interposés une série d'appareils et de mécanismes qui modifient d'une manière plus ou moins profonde ce courant des matériaux alimentaires.

L'acte de la digestion représente dans cette série de modifications une première étape dont l'étude fait l'objet du livre suivant.

LIVRE III.

DIGESTION.

GÉNÉRALITÉS.

L'homme, de même que les plantes, a besoin, pour assurer le développement et le maintien de son organisme dans son état d'intégrité physiologique, de divers aliments; mais nous savons qu'à l'inverse du règne végétal, caractérisé par les phénomènes de synthèse organique qui se produisent dans ses tissus et organes, ce sont les processus analytiques qui dominent et régissent l'activité biologique de l'homme et des animaux. En d'autres termes, tandis qu'avec des éléments purement minéraux pris dans l'air, dans l'eau et dans le sol, le végétal fabrique de toutes pièces les principes immédiats divers qui le constituent, l'homme ne peut vivre qu'au moyen d'éléments dont les plus importants et les plus caractéristiques de son essence primitive sont empruntés aux végétaux ou aux animaux, et de nature essentiellement organique. Il doit, au préalable, pour assurer l'assimilation de ces aliments indispensables, leur faire subir une transformation chimique qui, sans en changer la nature essentielle, les rende solubles et dialysables, de telle façon que, par absorption à travers les parois de l'intestin et de l'estomac, ils puissent pénétrer dans le torrent circulatoire. Cette transformation préliminaire constitue la digestion qui est, en réalité, une suite de phénomènes semblables, quant au but final, mais bien différents les uns des autres, par la nature des réactions chimiques qu'ils provoquent. Cette digestion s'effectue dans le tube digestif, par l'orifice supérieur duquel pénètrent les aliments plus ou moins préparés déjà par les artifices culinaires, tandis qu'à l'autre extrémité sont rejetées les parties réfractaires à la digestion; celles-ci, par leur mélange avec certains composés qui proviennent des sécrétions déversées dans le tube digestif et avec les produits de desquamation des parois de ce dernier, constituent les fèces.

Nous avons donc, dans cette partie, à étudier les digestions buccale, stomacale

et intestinale ou, plus exactement, les liquides digestifs qui se déversent dans ces diverses parties du tube digestif, et leur action sur les principes nutritifs, de nature variée, qui se trouvent dans nos aliments, c'est-à-dire la digestion des matières albuminoïdes, des corps gras, des hydrates de carbone et même celle des matières minérales qui les accompagnent toujours et qui nous sont aussi indispensables.

Nous passerons successivement en revue l'histoire chimique et biologique de la salive, du suc gastrique, du suc pancréatique, de la bile, du suc intestinal, pour terminer par celle des éléments de déchets dont le mélange forme les fèces.

CHAPITRE PREMIER.

SALIVE.

1. — GÉNÉRALITÉS.

On désigne généralement, sous le nom de salive, les liquides de sécrétion qui se déversent dans la cavité buccale ; et comme les glandes qui ont leurs orifices d'écoulement dans la bouche, sont multiples, il en résulte que la salive est un liquide mixte, mélange de ces diverses sécrétions, les unes, constituées par la vraie salive, les autres par du mucus, et correspondant par suite à deux espèces de glandes : glandes salivaires vraies et glandes à mucus.

Les *glandes salivaires* sont des organes glandulaires en grappe qui se subdivisent en trois groupes : glandes *parotidiennes*, *sous-maxillaires* et *sublinguales;* chacun de ces groupes sécrète un liquide de composition spéciale qui est amené dans la bouche par un canal excréteur particulier. La *salive mixte* résulte donc du mélange des salives parotidienne, sous-maxillaire et sublinguale, auxquelles vient s'ajouter le liquide muqueux, produit par les multiples *glandules à mucus* dont est garnie l'épaisseur de la muqueuse buccale.

Les *glandes parotidiennes* et *sous-maxillaires* doivent, à l'unité de leur conduit d'excrétion, de fournir des liquides faciles à recueillir séparément, et d'avoir pu être étudiées au point de vue chimique. Il n'en est plus de même des *glandes sublinguales* et des glandes à mucus dont la multiplicité des canaux excréteurs est un obstacle presque insurmontable à l'isolement de leurs produits.

2. — MODE DE SÉCRÉTION DES LIQUIDES BUCCAUX.

La muqueuse est constamment humectée par des liquides de sécrétion : en dehors des repas, quand la sécrétion salivaire n'est excitée par aucun artifice, les glandes à mucus fonctionnent seules ou à peu près, tandis que, pendant et après le repas, c'est-à-dire pendant et après le fonctionnement des muscles masticateurs et des organes de la digestion, ou encore sous l'influence d'excitations diverses que nous aurons à étudier, c'est la sécrétion salivaire véritable qui prédomine. De là les divergences profondes, trop souvent constatées, entre les résultats des analyses de la salive données par les divers auteurs.

3. — QUANTITÉ DE SALIVE SÉCRÉTÉE.

La quantité de salive sécrétée dans les vingt-quatre heures est assez considérable, et difficile à fixer avec quelque certitude; on donne généralement les chiffres de 310 à 1.500 grammes.

Tucch a essayé de déterminer l'influence de la mastication sur la sécrétion salivaire en mâchant un poids déterminé d'une matière alimentaire et pesant le bol alimentaire qu'il rejette au dehors au lieu de le déglutir. En variant la nature des matières mastiquées et pesant chaque fois le produit rejeté, l'auteur arrive à calculer la quantité de liquide salivaire sécrétée à chaque repas. Il trouve ainsi que la sécrétion est sous la dépendance de l'âge de l'individu, du genre d'alimentation, et varie entre 280 et 770 grammes.

Ces chiffres montrent l'activité extrême de ces glandes dont l'ensemble, sous un poids relativement faible, 66 grammes environ chez l'adulte, peut sécréter une quantité aussi considérable de liquide, et cela en un laps de temps très restreint, de trente à cinquante minutes au plus en une journée.

Le calcul permet d'établir qu'en une heure, 100 grammes de glande salivaire peuvent fournir 1.300 grammes de salive renfermant 6gr,3 de matériaux fixes.

I. ÉTUDE CHIMIQUE DE LA SALIVE.

A. SALIVE COMPLÈTE OU MIXTE.

1. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

La salive mixte filtrée est un liquide incolore, spumeux, un peu opalescent, de consistance légèrement filante, qui n'a ni odeur ni saveur. Sa *réaction* au tournesol est légèrement alcaline. Cette alcalinité, très faible, équivaut en moyenne, chez l'homme, à 0,08 de carbonate de soude (Chittenden et Ely), et à 0,11 — 0,17 du même sel dans la salive du chien, sécrétée après injection veineuse de pilocarpine (Moritz, Werther).

D'un autre autre côté, on a souvent constaté l'acidité de la salive; celle-ci est due alors aux produits de décomposition de débris alimentaires, logés entre les dents, ou de fragments d'épithéliums et d'éléments organisés divers; dans ce dernier cas, la réaction acide de la salive précède la décomposition putride du liquide.

La réaction acide s'observe encore dans certaines circonstances pathologiques, comme dans le muguet, l'oïdium albicans exigeant, pour son développement un milieu acide; dans la glucosurie, la phtisie, la scrofule, la dyspepsie, l'ulcère et le cancer de l'estomac.

Densité. — La *densité* de la salive, qui est un des liquides les plus aqueux de l'économie, varie de 1.002 à 1.006.

2. PRINCIPES CONSTITUANTS DE LA SALIVE MIXTE.

La salive mixte, produit de sécrétion des glandes salivaires et des glandes mucipares de la bouche, renferme des éléments solubles assez nombreux et des éléments organisés en suspension.

Recueillie dans une éprouvette et abandonnée au contact de l'air, elle donne peu à peu naissance à trois couches : une couche superficielle mousseuse qui renferme quelques éléments épithéliaux, entraînés à la surface par le dégagement d'acide carbonique des sels terreux; une couche aqueuse opalescente intermédiaire, au fond de laquelle se forme un dépôt floconneux grisâtre qui, à côté d'éléments microscopiques, renferme des sels de chaux, phosphate et carbonate, devenus insolubles par suite du départ de l'acide carbonique qui les tenait en solution.

Les éléments microscopiques du dépôt sont constitués par un mélange en proportion variable :

1° De *corpuscules salivaires* très ressemblants aux globules de mucus, avec noyau excentrique directement visible au microscope;

2° D'*épithéliums pavimenteux*, dont les cellules sont plus ou moins grandes.

Les éléments solubles de la salive peuvent être divisés en trois groupes, bien qu'on puisse admettre que cette sécrétion, envisagée surtout au point de vue physiologique, se compose essentiellement d'une *solution aqueuse très étendue et un peu alcaline de ptyaline*, caractérisée par la présence du *sulfocyanate de potassium*, que l'on croyait ne se trouver nulle part ailleurs dans l'organisme. Nous verrons plus loin que les travaux de Bruylants (*Bull. de la Soc. roy. de Belgique*) démontrent le contraire.

Ces trois groupes sont les suivants :

1° Des *principes constitutifs constants :* eau, ptyaline, mucine, matières extractives, corps gras (traces), sulfocyanate de potassium, chlorures de sodium et de potassium, phosphates de fer, de chaux, de magnésie (traces), de potassium et de sodium; et comme gaz : de l'acide carbonique, avec des traces d'oxygène et d'azote. Schœnbein y a constaté également la présence de nitrites.

2° Des *principes anormaux*, tels que : l'urée (mal de Bright), la leucine (hystérie), la glucose (?) et l'acide lactique (diabète sucré), des matières colorantes biliaires (affections du foie), etc.

3° Des *substances excrétées* par les glandes salivaires *à la suite de leur introduction dans le torrent circulatoire ;* ce sont, par exemple, les iodures et bromures alcalins qui passent en quelques instants dans la salive, après leur ingestion, et moins rapidement après l'absorption de l'iode en nature, de l'iodoforme et des iodures métalliques. Le citrate de lithine s'y trouve également au bout de très peu de temps. Le cyanure rouge, au contraire, ne peut pas se déceler aussi rapidement (Langley et Fechter).

D'une façon générale, les sels qui passent le plus facilement dans la salive sont ceux qui sont isomorphes avec les chlorures alcalins (Kühne), auxquels ils se substituent d'ailleurs en partie; c'est du moins très net pour les bromures et les iodures.

L'injection de chlorure de sodium dans la proportion de 0,2 à 0,6 p. 100 augmente la rapidité de la sécrétion salivaire et diminue la proportion des principes organiques et des sels fixes qui y sont contenus. Le carbonate de sodium produit le même effet quant à la vitesse d'écoulement, mais la proportion des sels fixes ne change pas, et celle des matières organiques diminue. L'injection de solutions salines concentrées, dans le sang, provoque une augmentation de sels fixes dans la salive.

Passent également dans la salive : le mercure, le plomb, l'antimoine, le chlorate de potassium; ce dernier avec la plus grande rapidité et une égale continuité, par suite de sa réabsorption, si le flux salivaire pénètre librement dans l'estomac. Certains sels se décomposent dans l'organisme en un élément qui passe dans la salive, tandis que l'autre va à un autre émonctoire; tel est le cas de l'iodure de fer. Injecté dans le sang, il se dédouble en iodure alcalin, qui apparaît seul dans la salive (Brettel), tandis que le fer se localise dans le foie et s'élimine par la bile.

3. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DE LA SALIVE MIXTE.

La salive portée à l'ébullition, seule ou additionnée d'une très minime quantité d'acide acétique, donne un léger précipité floconneux, blanc grisâtre, insoluble dans l'acide azotique, et constitué par des *matières albuminoïdes*.

L'addition d'acide acétique à froid donne naissance à un trouble qui ne disparaît pas par addition d'un excès d'acide, mais par celle de l'acide chlorhydrique : ce sont là les caractères de la *mucine*.

Traitée dans un verre par un excès d'acide nitrique, ajouté de façon à ne pas mélanger les liquides, elle forme, à la surface de séparation des deux, un anneau blanchâtre plus ou moins opaque, suivant la proportion de matières albuminoïdes qu'elle renferme ; cette réaction est surtout intense avec la salive parotidienne.

La salive filtrée donne également des précipités avec le tannin, le sublimé corrosif, les sels de plomb, le nitrate de mercure, le nitrate d'argent, l'alcool; les précipités blanchâtres sont formés par un mélange de matières albuminoïdes combinées au sel minéral, et de sels minéraux insolubles, résultant de la réaction de la solution saline employée sur les sels contenus dans la salive.

Le perchlorure de fer colore très souvent, mais pas constamment, la salive en rouge, réaction caractéristique de l'*acide sulfocyanique*. La coloration en rouge persiste après addition d'acide chlorhydrique, ou ébullition avec le chlorure de sodium, tandis que celle de l'acétate ferrique disparaît dans les mêmes conditions.

La salive colore en bleu le papier à filtre imprégné d'une solution de sulfate de cuivre au 1/2 millième et de teinture de gaïac au 1/100e (Bœttger).

4. COMPOSITION DE LA SALIVE MIXTE.

Les tableaux suivants, dus à divers auteurs, donnent la composition de la salive mixte chez l'homme :

PRINCIPES CONSTITUTIFS POUR 1000 PARTIES	BERZÉLIUS	FRERICHS	JACUBOWITSCH	LEHMANN	SIMON
Eau	992,9	994,10	995,16	994,06	991,22
Matériaux solides	7,1	5,90	4,84	5,94	8,78
Ptyaline	2,9	1,42	1,34	»	4,37
Mucus et épithélium	1,4	2,13	1,62	»	1,40
Corps gras	»	0,07	»	»	0,32
Sulfocyanate de potassium	»	0,10	0,07	0,07	»
Extrait aqueux et sels	»	»	»	»	2,45
Extrait alcoolique	0,9	»	»	»	»
Chlorures alcalins	1,7	»	0,84	»	»
Phosphate de soude	»	»	0,94	»	»
Sulfate de soude	»	»	trace	»	»
Chaux et matières organiques combinées	0,2	»	0,03	»	»
Magnésie et matières organiques combinées	»	»	0,01	»	»
	7,1		4,94		

Dans ce tableau, les quantités de ptyaline paraissent exagérées; elles ne dépassent guère 1,12 pour 1000.

MM. Bidder et Schmidt donnent de la salive mixte du chien l'analyse suivante qui, à notre avis, présente le défaut d'être un peu trop succincte :

Eau	989,63
Matériaux solides	10,37
Matière organique	3,57
Chlorures de potassium et sodium	5,82
Sels autres	0,98

Citons encore quelques analyses de salive mixte de mammifères dues à Lassaigne et Jacubowitsch :

PRINCIPES CONSTITUTIFS POUR 1000 PARTIES	VACHE	CHEVAL	BÉLIER	CHIEN
Eau	992,00	990,74	989,63	989,63
Mucus et albumine	2,00	0,44	1,00	3,58
Carbonate alcalin	1,08	3,38	3,00	»
Chlorures alcalins	4,92	2,85	6,00	5,82
Phosphates alcalins	traces	2,49	1,00	0,82
Phosphates terreux	»	0,10	traces	0,15
	(Lassaigne)			(Jacubowitsch)

5. ÉTUDE DES ÉLÉMENTS CONSTITUANTS DE LA SALIVE MIXTE.

A. Ptyaline.

La ptyaline est la diastase qui communique à la salive la propriété de transformer l'amidon en sucre.

1. PRÉPARATION DE LA PTYALINE.

Pour l'obtenir, à l'état impur il est vrai, Miahle précipitait la salive filtrée par 5 à 6 fois son poids d'alcool absolu.

On a recours aujourd'hui à un procédé plus perfectionné qui consiste à provoquer un flux salivaire abondant, en emplissant la bouche de vapeurs d'éther ; à acidifier franchement le liquide sécrété par l'acide phosphorique, puis à le traiter par l'eau de chaux en léger excès. Il se forme un précipité de phosphate tribasique de chaux qui entraîne avec lui la ptyaline mélangée de matières albuminoïdes. Le précipité est recueilli sur un filtre, égoutté, puis lavé à l'eau distillée qui ne redissout que la ptyaline; les eaux de lavage sont traitées par l'alcool fort qui reprécipite la ptyaline impure. Pour l'obtenir à un état plus grand de pureté, on redissout à plusieurs reprises le précipité dans l'eau pure, et on reprécipite chaque fois par l'alcool, mais en ayant soin de ne pas laisser trop longtemps le précipité au contact de l'alcool qui rend la ptyaline insoluble dans l'eau. On parvient ainsi à éliminer le phosphate de chaux et la majeure partie des matières albuminoïdes; on dessèche enfin dans le vide sec (Conheim).

Le produit obtenu, bien que saccharifiant énergiquement l'amidon hydraté par la cuisson aqueuse, n'est pas pur; comme toutes les autres diastases, et ce que nous disons ici, nous pourrons le répéter chaque fois que nous aurons à étudier un ferment soluble provenant de l'organisme animal aussi bien que des végétaux, la ptyaline retient énergiquement des matières minérales qui restent après l'incinération du produit, et en outre certains principes organiques, provenant de la matière originaire ou résultant de l'action même du ferment, si bien que, jusqu'à présent, à part la *papaïne* de Würtz et Bouchut et la *pancréatine* de Lœw, aucune autre diastase ne paraît avoir été obtenue à l'état de pureté.

Wittich, en appliquant à la préparation de la ptyaline un procédé général pour la préparation des diastases animales, traite par l'eau les glandes salivaires réduites en pulpe, puis fait macérer longuement la masse solide, essorée, dans de la glycérine. La glycérine étendue s'empare par exosmose du ferment soluble, et donne, avec l'alcool, un précipité qu'on purifie par des dissolutions réitérées dans l'eau, suivies de précipitations par l'alcool. La solution glycérinée des principes extraits directement des glandes salivaires, étendue d'eau, possède d'ailleurs un pouvoir saccharifiant considérable.

2. PROPRIÉTÉS DE LA PTYALINE.

La ptyaline se présente sous la forme d'une poudre blanc-jaunâtre, amorphe, inodore, sans saveur appréciable; bien que l'acide azotique chaud ne la colore pas en jaune et qu'en outre l'ammoniaque ne donne pas la teinte rouge orangé de l'acide xanthoprotéique, ce qui démontre que la ptyaline n'est pas de nature albuminoïde, elle renferme de l'azote dans sa constitution ; car, chauffée sur une lame de platine, elle brûle en répandant une odeur de corne brûlée ; calcinée avec la chaux sodée, elle laisse dégager de l'ammoniaque. Elle se dissout dans l'eau, même quand elle a été évaporée en présence de l'acide acétique; elle est

également soluble dans la glycérine aqueuse et dans l'alcool très étendu; la solution aqueuse ne précipite pas le tannin, ni les chlorures mercurique et de platine, mais l'acétate et le sous-acétate de plomb; elle est également précipitée par l'alcool fort dont le contact prolongé finit par la rendre insoluble dans l'eau.

La solution aqueuse de la ptyaline convertit rapidement l'amidon cuit, maintenu avec elle à la température de 40 degrés, en matières sucrées qui réduisent la liqueur cupro-potassique.

Quelques auteurs, en particulier Cl. Bernard, ont émis l'opinion que la ptyaline ne préexiste pas dans la salive, mais doit être envisagée comme un produit d'altération d'un élément salivaire formé au sein de la cavité buccale.

B. **Ferment peptogène de la salive.**

Hüfner, en partant des glandes salivaires du porc qu'il traite par la méthode de Wittich, et Münk, en opérant sur la salive mixte, ont obtenu un ferment qui jouit à la fois de propriétés saccharifiantes et peptoniques. Le ferment de Münk digère assez rapidement la fibrine, mais seulement après addition de 0,2 p. 100 d'acide chlorhydrique, lactique ou acétique, tandis que celui de Hüfner agit aussi bien dans un milieu acide qu'en solution alcaline.

C. **Sulfocyanate de potassium.**

La salive renferme presque constamment du sulfocyanate de potassium, ainsi que Tréviranus l'a démontré le premier; elle donne alors, avec le perchlorure de fer, une coloration rouge sang que l'éther enlève au liquide, et qui se distingue de celle que produisent les acétates, les sulfites, etc., parce qu'elle persiste après l'addition d'acide chlorhydrique, et ne disparaît que sous l'influence du chlorure d'or ou d'un azotite alcalin.

C'est aussi à l'acide sulfocyanique qu'est due la coloration bleue que communique la salive au papier de Bœttger, sur lequel on la dépose.

On peut d'ailleurs extraire l'acide sulfocyanique de la salive en distillant celle-ci avec de l'acide phosphorique; le produit de la distillation se colore encore en rouge sang par le chlorure ferrique.

La quantité de sulfocyanate de potassium contenue dans la salive est très minime. Nous avons cité précédemment les chiffres obtenus par Frérichs (0,10 p. 1000) et par Lehmann (0,07 p. 1000); en opérant sur sa propre salive, Jacubowitsch a trouvé 0,06 p. 1000.

C'est également à un résultat analogue (0,0698 par litre) que vient d'arriver Bruylants (1888). Les chiffres indiqués il y a une dizaine d'années par Gscheidlen et Münk sont donc 10 et même 40 fois trop élevés.

La salive n'est pas seule d'ailleurs à compter le sulfocyanate de potassium parmi ses éléments constitutifs; le sang, le sérum, l'albumine et la bile de bœuf, le liquide amniotique et les liquides de ponction, dans diverses circonstances pathologiques, en renferment également. Chez l'homme, l'urine en renferme quelquefois beaucoup, alors que la salive n'en contient que des traces.

Bruylants considère l'acide sulfocyanique comme un produit de désassimilation des matières albuminoïdes chez les mammifères.

D. Sels de la salive mixte.

Les sels qui prédominent dans la salive sont les chlorures alcalins qui y pénètrent d'ailleurs facilement après leur absorption, mais sans dépasser un certain maximum, au delà duquel il n'y a plus d'afflux vers la salive, quelle que soit la richesse du plasma sanguin en chlorure de sodium ou de potassium.

La salive ne renferme que très peu de phosphates, et des traces à peine de sulfates; elle est moins pauvre en carbonate de chaux qui se dépose avec des phosphates terreux, quand le liquide, abandonné à l'air, perd son acide carbonique.

Berzélius a attribué la réaction alcaline de la salive à la combinaison d'une matière organique (probablement albuminoïde) à quelques traces de potasse, de soude et de chaux. Mais, dans les cendres de la salive, ces combinaisons ont été détruites, et les bases se retrouvent, partie à l'état de carbonates, partie sous la forme de sulfates produits aux dépens de soufre de la matière albuminoïde.

Le microscope révèle quelquefois, dans les dépôts de la salive abandonnée au repos, l'existence d'efflorescences cristallisées qui constitueraient le sel potassique d'un acide gras peu volatil, tel que l'acide caproïque ou un homologue voisin.

Ajoutons enfin que Schœnbein a trouvé que la salive mixte de l'homme agit par oxydation sur l'acide iodhydrique en mettant l'iode en liberté, comme le fait l'acide azoteux. La salive acidulée par l'acide sulfurique pur bleuit, en effet, presque constamment le mélange d'iodure de potassium et d'empois d'amidon. Schœnbein a attribué cette action à la présence d'un nitrite alcalin.

Une seule analyse a été donnée des cendres de la salive; mais, pour la raison énoncée précédemment, elle ne représente pas la composition des sels primitivement existants dans ce liquide. Le mode de préparation, par simple calcination après évaporation, doit certainement déterminer une perte assez sensible dans les sels volatils, et notamment dans les chlorures alcalins. Quoi qu'il en soit, nous donnons les chiffres trouvés par Enderlin :

Composition des cendres de la salive (Enderlin).

I. PRINCIPES SOLUBLES DANS L'EAU.		II. PRINCIPES INSOLUBLES DANS L'EAU.	
Phosphate tribasique de sodium.	23,122	Phosphate de calcium.	5,509
Chlorures de potassium et de sodium. .	61,930	Phosphate de magnésium	
Sulfate de sodium	2,315	Phosphate de fer..	
	92,365		

E. Gaz de la salive.

On ne connaît pas la composition des gaz de la salive mixte. Les seules recherches de Pflüger, faites au moyen de la pompe pneumatique à mercure, ont porté sur le flux de la glande sous-maxillaire, provoqué chez les chiens par l'excitation de la corde du tympan, et lui ont fourni les chiffres qui suivent, calculés pour 0 degré et 1 mètre de pression :

Composition des gaz de la salive sous-maxillaire du chien.

NATURE DES GAZ	POUR 100 C. C. DE SALIVE		POUR 100 C. CUBES DE GAZ	
	I	II	I	II
Oxygène	0,1	0,6	0,80	0,91
Acide carbonique (libre et demi-combiné)	19,3	22,5	38,36	34,04
Acide carbonique (combiné)	29,0	42,2	59,45	63,84
Azote	0,7	0,8	1,39	1,21

C'est, on le voit, l'acide carbonique qui constitue la presque totalité des gaz contenus dans la salive. En comparant la proportion de cet acide combiné aux bases et qui n'est déplacée dans le vide qu'après addition d'un acide, avec celle que le vide extrait directement, on est conduit à admettre que la salive ne renferme guère que de l'acide carbonique combiné ou demi-combiné, c'est-à-dire uniquement à l'état de bicarbonates et de carbonates neutres. D'ailleurs l'alcalinité de la salive, chez le chien, ne change pas, même après une très longue exposition à l'air (Kemmerich).

Maintenant que nous connaissons la composition et les propriétés de la salive mixte, nous allons passer en revue les diverses sécrétions buccales qui constituent ce liquide par leur mélange.

B. SALIVE PAROTIDIENNE.

1. OBTENTION DE LA SALIVE.

Les glandes parotidiennes, les plus volumineuses des glandes salivaires, déversent dans la bouche, par le canal de Stenon, un flux salivaire à peu près continu, mais qui subit de notables augmentations, non seulement au moment des repas, mais encore sous des influences diverses. Bien que le calibre de ce canal excréteur soit étroit, on peut introduire dans son orifice, placé à l'intérieur des joues, au niveau du collet de la deuxième grosse molaire supérieure, une fine canule, qu'on maintient à demeure et par laquelle on recueille la salive parotidienne.

Cl. Bernard appliquait sur l'orifice du canal de Stenon le pavillon évasé dont était armée l'extrémité recourbée d'une seringue, et aspirait lentement la salive à mesure qu'elle était sécrétée.

Les glandes parotidiennes de certains animaux et notamment des herbivores (moutons, chevaux) étant très volumineuses, on peut se procurer leur salive en pratiquant des fistules salivaires qu'on munit d'une canule communiquant avec le dehors.

Enfin, on peut profiter quelquefois, comme l'a fait Mitscherlich, de fistules salivaires établies accidentellement chez certains malades.

La sécrétion parotidienne est suractivée par la vue seule ou par l'odeur des

aliments; il suffit de présenter du foin à un cheval pour que la fistule salivaire, établie antérieurement, fournisse abondamment par la canule. Les mouvements de mastication, le chatouillement de la langue ou du palais par une barbe de plume, l'action de vapeurs d'éther ou de l'acide acétique sur la muqueuse buccale, les excitations électriques de la langue et des joues, l'excitation électro-faradique des nerfs moteurs de la parotide en particulier, du bout périphérique du petit nerf pétreux superficiel, branche de la corde du tympan (Cl. Bernard), sont également très efficaces; tandis que les alcalins, les épices, même les plus forts comme le poivre rouge, le sucre, n'ont qu'un effet insignifiant. C'est la sécrétion parotidienne qui prédomine au moment des repas.

La salive parotidienne des carnivores est très peu abondante, 80 à 100 grammes en vingt-quatre heures; tandis que les herbivores donnent une quantité considérable de liquide, ce qui peut tenir à l'état d'humidité bien différent sous lequel se présentent les aliments dans les deux espèces, et ce qui confirme l'utilité incontestable de la sécrétion salivaire dans la mastication et la préparation du bol alimentaire.

2. PROPRIÉTÉS ET COMPOSITION DE LA SALIVE PAROTIDIENNE.

La salive parotidienne de l'homme est un liquide incolore, limpide, inodore, très mobile, non filant; il ne renferme, en effet, ni mucine, ni aucun élément morphologique. Sa réaction est nettement alcaline; mais dans l'abstinence, les premières gouttes peuvent devenir neutres et même légèrement acides, le reste du liquide reprenant plus tard son alcalinité (Ordenstein); ce que Oehl a attribué à un dégagement d'acide carbonique libre auquel serait due l'acidité primitive du liquide qui, en effet, laisse se former ensuite, au contact de l'air, un précipité de carbonate de chaux cristallin.

La densité de la salive parotidienne, très faible à cause du peu d'éléments fixes qu'elle tient en dissolution (de 5,71 à 6,16 p. 1000), est en moyenne de 1006,1 à 1008,8 chez l'homme (Hoppe-Seyler); elle varie chez le chien de 1004 à 1007, et chez le cheval de 1005,1 à 1007,4.

Chauffée à l'ébullition, la salive parotidienne devient louche et laisse se déposer un léger précipité floconneux d'albumine coagulée qui entraîne un peu de carbonate de chaux, tandis qu'il se dégage de l'acide carbonique. Le liquide alcalin filtré, neutralisé exactement par l'acide acétique, abandonne un nouveau précipité de matière albuminoïde. Cette albumine contenue primitivement dans la salive se précipite encore en partie, soit qu'on neutralise le liquide à froid par l'acide acétique, soit qu'on y fasse passer un courant d'acide carbonique; elle se rapproche donc de la caséine ou plutôt de l'albuminate alcalin.

L'addition progressive, mais très ménagée, de chlorure ferrique développe, dans la salive parotidienne, d'abord un précipité blanc grisâtre, combinaison métallique de la matière albuminoïde, puis une coloration rouge sang due à la présence du sulfocyanate de potassium que renferme en petite quantité la salive humaine, mais dont serait exempte la salive parotidienne du cheval (Lehmann) et celle du chien (Hoppe-Seyler). Œhl dit avoir toujours trouvé ce sulfocyanate

dans la salive parotidienne de l'homme, du chien, du chat, du lapin et du mouton; pour ce dernier animal, le résultat est contesté par Brettel.

La salive parotidienne de l'homme renferme de la ptyaline (Ordenstein), diastase qui n'existerait pas chez tous les animaux, par exemple chez le chat, le chien; tandis qu'on a constaté que la salive ou l'extrait aqueux de la parotide du cochon d'Inde et du lapin saccharifie bien l'amidon.

Voici quelques analyses de salive parotidienne :

Composition de la salive parotidienne.

ÉLÉMENTS POUR 1.000 PARTIES	HOMME (Mitscherlich)	HOMME Enfant de trois ans : fistule (Hoppe-Seyler)	CHEVAL (Lehmann)	CHIEN (Bidder et Schmidt)	CHIEN (Hertig)
Eau	984,50	993,5	992,9	995,3	991,5
Principes fixes	15,20	6,9	7,1	4,7	6,5
Ptyaline	5,25	3,44 (ptyaline et extrait alcoolique)	1,40	1,4 (ptyaline, extrait alcoolique, débris)	1,54 (ptyaline, extrait alcoolique, débris, sulfocyanate)
Extrait alcoolique	1,00		0,98		
Débris d'épithéliums et sels	0,05	»	1,24		
Sulfocyanate de potassium	0,30	»	»	»	
Chlorures de sodium et de potassium	5,00 (chlorures et carbonate)	3,40 (chlorures et carbonate)	»	2,1	6,25 (chlorures et carbonate)
Carbonate de calcium			»	1,2	0,69
Sel alcalin à acide gras	»	»	0,43	»	»

La salive analysée par Mitscherlich avait une densité de 1006 à 1008; Jacubowitsch a obtenu le chiffre de 1004 avec 4,7 pour 1000 de matériaux fixes pour un autre échantillon; enfin Oehl a trouvé 0,03 de sulfocyanate de potassium dans la salive parotidienne de l'homme.

C. SALIVE SOUS-MAXILLAIRE.

On peut se procurer cette salive, qui provient des glandes sous-maxillaires, en introduisant une canule dans leur conduit excréteur, le canal de Warthon, qui s'ouvre à la partie inférieure du frein de la langue, et laissant écouler au dehors le produit sécrété par la glande. On peut également établir des fistules du canal de Warthon chez le chien.

Le liquide obtenu est en réalité un mélange de salive sous-maxillaire vraie et du liquide sécrété par quelques-unes des glandes muqueuses placées derrière les sublinguales, et dont les canaux excréteurs, distincts des conduits de Rivinus, viennent aussi s'ouvrir dans le canal de Warthon.

Trois nerfs moteurs se rendent aux glandes sous-maxillaires et président chacun, par une excitation propre, à la formation de produits particuliers et à la sécrétion d'une salive spéciale; ce sont : 1° un prolongement de la corde du tympan, branche mixte formée d'un rameau du facial et de quelques filets du lin-

gual; 2° des filets du grand sympathique; et 3° une branche provenant du ganglion sous-maxillaire.

Pendant la mastication, les diverses branches nerveuses sont excitées par un réflexe dont le centre siège dans la moelle épinière, et a pour point de départ, parmi les nerfs sensitifs de la bouche, principalement les filets terminaux du nerf lingual; mais on peut encore agir sur chacune d'elles, isolément, au moyen du courant induit; et, suivant la branche nerveuse excitée, on obtient des produits de sécrétion bien différents : l'un, par exemple, *salive de la corde du tympan*, limpide et très fluide; l'autre, *salive sympathique*, trouble et visqueuse. La salive du ganglion sous-maxillaire n'a pas été étudiée isolément.

Après la section des nerfs salivaires provenant du ganglion sous-maxillaire, ou l'injection d'un peu de curare dans l'artère qui se rend à la glande, la bouche se remplit constamment d'un flux de salive un peu trouble, très aqueuse et très fluide, *salive paralytique* de Cl. Bernard, dont la composition n'est pas encore connue.

1. SALIVE DE LA CORDE DU TYMPAN.

Sécrétée sous l'influence de l'excitation du prolongement, vers la glande, de la corde du tympan, cette salive est constituée par un liquide clair, peu filant, sans éléments morphologiques, et de réaction fortement alcaline, sauf toutefois les premières gouttes qui sont troubles et quelquefois acides. Très aqueuse, cette salive a, chez le chien, une densité comprise entre 1003,9 et 1005,6, et ne contient que 12 à 14 p. 1000 d'éléments solides (Eckhard); elle aurait chez l'homme des caractères analogues, ce qui la distinguerait nettement de la salive parotidienne. Un liquide du même genre est sécrété quand on touche la langue et les joues avec des acides.

Au contact de l'air, cette salive dégage peu à peu de l'acide carbonique libre, dont la quantité augmente notablement et donne naissance à de petites bulles de gaz sous l'influence des acides, en même temps qu'elle se couvre d'une mince pellicule blanche, mélange de cristaux microscopiques de carbonate de calcium et de fines granulations de nature organique.

La salive sous-maxillaire de la corde du tympan contient encore de la mucine, précipitable par l'acide acétique, et deux matières albuminoïdes : l'une qui devient insoluble quand on fait passer un courant d'acide carbonique dans la salive diluée; tandis que l'autre se dépose du liquide, privé par filtration de la première variété d'albumine, et additionné d'acide acétique sans excès. La première se rapproche des globulines, et la dernière des albuminates alcalins.

Traitée par la chaleur, cette salive donne un coagulum qui apparaît encore par l'addition à froid d'acide nitrique, mais disparaît dans un excès de réactif et sous l'influence de la chaleur, avec production d'un peu d'acide xanthoprotéique jaune.

Le chlorure ferrique ne donne qu'un précipité blanc grisâtre d'albuminate métallique, sans qu'un excès de réactif fasse apparaître la coloration rouge du sulfocyanate de potassium dont est dépourvue la salive du chien, comme d'ailleurs de ptyaline.

Du reste, la présence de la ptyaline dans cette salive est très controversée; et en tous cas, elle n'en renferme que fort peu.

Outre le carbonate terreux qui se précipite par abandon à l'air, la salive de la corde du tympan renferme encore, chez le chien, 4 à 5 millièmes de chlorures alcalins et des traces de phosphates.

L'analyse suivante représente, d'après Herter, la composition de la salive sous-maxillaire du chien, sécrétée sous l'influence de l'acide acétique :

Eau	994,38
Résidu fixe	6,62
Matières organiques	1,75
Mucine	0,66
Sels minéraux solubles	3,60
Sels minéraux insolubles	0,26
Acide carbonique combiné	0,44

Les cendres de cette salive contiennent, pour 100 parties de liquide :

Sulfate de potassium	0,209
Chlorure de potassium	0,940
Chlorure de sodium	1,546
Carbonate de sodium	0,902
Carbonate de calcium	1,150
Phosphate de calcium	0,113

Suivant Heidenhein, la proportion des matériaux fixes et principalement de la mucine et, par suite, la viscosité du liquide, augmentent dans la salive sous-maxillaire, à mesure que l'on augmente l'excitation de la corde du tympan. Plus la sécrétion de la salive de la corde du tympan est rapide, plus aussi est grande sa richesse en principes fixes : 0,6 p. 100 d'après Heidenhein et 0,77 d'après Werther. Après injection d'atropine dans le sang, on constate que la salive dont il est question renferme peu de principes fixes et organiques (Langley et Fechter).

2. SALIVE SOUS-MAXILLAIRE SYMPATHIQUE.

Cette salive, très peu abondante et très épaisse, coule difficilement, de sorte qu'il n'est pas aisé de l'obtenir sans mélange. Il faut, pour cela, ou bien exciter le filet du sympathique par la faradisition qui peut agir aussi et en même temps sur la corde du tympan, très rapprochée du filet sympathique, à son entrée dans la glande, d'où résulte une assez grande amplitude dans les variations de densité et de composition du liquide sécrété; ou bien irriter la langue avec du poivre ou des alcalis.

La salive sympathique constitue donc un liquide très épais, visqueux, blanchâtre ou grisâtre, très riche en éléments morphologiques, constitués principalement par des corpuscules gélatineux de forme et de grandeur variables; elle se laisse étirer en longs filaments. Sa réaction est fortement alcaline. Elle renferme beaucoup de mucine, qu'on en sépare par l'acide acétique et l'agitation; elle possède, mais faiblement, la propriété de saccharifier l'amidon, et contient

les mêmes éléments minéraux que la salive de la corde du tympan, mais ne présente pas, comme cette dernière, une augmentation aussi considérable dans la proportion des sels fixes (0,77 p. 100) avec la rapidité de la sécrétion (Langley et Flechter).

La densité comprise entre 1007,5 et 1018,1 correspond à une quantité de principes fixes de 15,7 à 28 pour 1000, 27 p. 1000 dans la salive du chien, d'après Eckhard; d'ailleurs, cette proportion diminue avec la durée de l'excitation qui provoque à la longue une sécrétion plus abondante, mais de plus en plus aqueuse. Heidenhein a, en effet, obtenu les chiffres suivants, après section préalable de la corde du tympan, pour éviter l'effet de son excitation simultanée :

NUMÉROS DES EXPÉRIENCES	DURÉE DE L'EXCITATION	TEMPS DE L'ÉCOULEMENT	QUANTITÉ SÉCRÉTÉE	MATÉRIAUX FIXES
1re	Au début	En 80 minutes.	0gr,6674 contenant	37,44 p. 1000
	Au bout de 2h 50m.	En 88 —	0 ,8871	14,88 —
2e	Au début	En 40 minutes.	0gr,5286	58,64 p. 1000
	Au bout de 80 min,	En 30 —	0 ,5330	19,10 —

3. PROPRIÉTÉS ET COMPOSITION DE LA SALIVE SOUS-MAXILLAIRE.

La salive sous-maxillaire est un liquide incolore, transparent, épais et filant, à réaction fortement alcaline, qui se trouble au contact de l'air et laisse déposer du carbonate de chaux. Elle contient beaucoup de mucine, de nombreux éléments morphologiques, et une trace de matières albuminoïdes. Elle transforme faiblement l'amidon en sucre, et contient encore, mais chez l'homme seulement et non chez le chien, du sulfocyanate de potassium (Longet et Oehl). Sa composition varie d'ailleurs suivant la nature de l'excitation prédominante de la glande.

Les chiffres qui suivent sont relatifs à la salive sous-maxillaire du chien, celle de l'homme étant peu connue, par suite de la rareté des fistules du canal de Warthon.

Composition de la salive sous-maxillaire du chien.

ÉLÉMENTS CONSTITUANTS POUR 1000 PARTIES	BIDDER ET SCHMIDT		HERTER		
	I	II	III	IV	V
Eau	996,04	991,45	994,97	995,41	991,32
Résidu fixe	3,96	8,55	5,03	5,59	8,68
Matières organiques	1,51	3,89	»	»	2,60 (mucine)
Sels minéraux solubles	2,45	4,50	»	»	5,21
— insolubles		1,16	»	»	1,12
Acide carbonique combiné	»	»	0,504	0,654	»

La salive n° III a été sécrétée sous l'influence de l'acide acétique; celle du n° IV provient d'une fistule sans autre excitation, enfin la salive n° V a été sécrétée pendant la mastication de la viande.

D. SALIVE SUBLINGUALE.

On sait peu de chose sur cette salive qui n'a jamais été obtenue à l'état de pureté; elle s'écoule dans la bouche par le canal de Bartholin en gouttelettes isolées, claires. Très riche en mucine, elle est encore plus visqueuse et plus filante que la salive sous-maxillaire. Sa réaction est aussi plus fortement alcaline; elle contient du sulfocyanate de potassium (Longet). Elle paraît, plus que les autres, renfermer beaucoup d'éléments solubles; et l'on admet, par exclusion, mais sans démonstration directe, que c'est elle qui contient aussi la plus forte proportion de ptyaline.

COMPARAISON DES DIVERSES SALIVES SUIVANT LEUR ORIGINE.

Outre les différences déjà mentionnées relativement à la composition des produits de secrétion des diverses glandes salivaires, nous devons encore citer celles qu'a observées Moritz Werther, en analysant séparément les liquides des glandes parotidiennes, sous-maxillaires et sublinguale du chien, après injection de pilocarpine dans les veines de l'animal, pour activer l'afflux salivaire. Ces différences ressortent des chiffres suivants :

NATURE DES GLANDES		SALIVE SÉCRÉTÉE	EAU POUR 100	RÉSIDU POUR 100	SELS MINÉRAUX pour 100	CHLORE EXPRIMÉ en NaCl	ALCALINITÉ CALCULÉE en carbonate de soude
I.	Sous-maxillaire . .	20cc,38	98,87	1,13	0,47	0,150	0,17
	Parotidienne. . . .	20 ,51	99,26	0,74	0,68	0,078	0,17
	Sublinguale	2 ,05	98,47	1,53	1,34	1,080	0,00
II.	Sous-maxillaire . .	20cc,69	98,32	1,68	0,66	0,329	0,11
	Parotidienne. . . .	16 ,40	99,26	0,81	0,81	0,085	0,17
	Sublinguale	9 ,33	98,63	1,37	0,94	0,814	0,00

E. MUCUS BUCCAL.

Les glandes muqueuses de la bouche secrètent, d'une façon continue, un liquide épais, filant, peu abondant, très riche en éléments morphologiques, tels que : épithéliums, granulations muqueuses et corpuscules salivaires, auquel viennent souvent se mêler le mucus nasal et les larmes.

Jacubowitsch a pu, en liant au préalable, sur un chien, les canaux excréteurs des glandes salivaires, recueillir 25gr,153 d'un mucus spumeux, dont l'analyse

lui a donné la composition suivante :

Eau	90,02
Matières solides	9,78
Principes solubles dans l'eau	5,29
Matières solubles dans l'alcool	1,67
Matières insolubles dans l'alcool	2,18
Phosphates terreux	0,84

Bidder et Schmidt avaient donné, du mucus buccal, l'analyse suivante, rapportée à 1000 parties :

Eau		990,02
Matières solides		9,98
Matière organique soluble dans l'alcool		1,67
Matière organique insoluble dans l'alcool		2,18
Chlorure de sodium et potassium	5,29	6,13
Phosphate de soude, calcium et magnésium	0,84	

Le mucus buccal renferme beaucoup de mucine qui vient s'ajouter, dans la salive mixte, à celles des glandes sous-maxillaires et sublinguales.

DIGESTION BUCCALE

II. FONCTION PHYSIOLOGIQUE DE LA SALIVE.

Le rôle essentiel de la salive, dans la digestion, est de transformer, au moins partiellement, les matières amylacées en sucre soluble et dialysable. Mais elle a, en outre, une action mécanique certaine dans la préparation du bol alimentaire; en humectant les aliments solides, elle les amollit et favorise l'action masticatrice des dents ; elle dissout les parties solubles des aliments qui peuvent, dès lors, influencer les papilles du goût et, par une action réflexe sur les nerfs vaso-moteurs des glandes salivaires, provoquer un afflux plus considérable du liquide salivaire.

Par son mélange avec les aliments divisés par la mastication, et par l'enduit muqueux qu'elle dépose sur le bol alimentaire, la salive en facilite la déglutition; elle aide encore à l'entraînement, jusque dans l'estomac, de l'air emprisonné en quantité variable dans le bol (Liebig).

C'est Leuchs qui, le premier, a signalé la propriété que possède la salive de tranformer en matière sucrée l'amidon, et surtout son empois ou amidon cuit, ainsi que la matière glycogène, et cela, par une action analogue à celle des ferments. Il est démontré aujourd'hui que cette propriété, reconnue par tous les auteurs qui se sont occupés de la question, est due à la présence d'un ferment soluble, *la ptyaline ;* cette action, de tout point comparable à celle de la diastase de l'orge germé, a fait attribuer à ce principe spécial à la salive la dénomination de *diastase salivaire* (Miahle).

Les recherches encore récentes de Musculus et Mehring ont démontré que l'action, sur l'amidon, est la même pour la salive, le suc pancréatique et l'orge germé, et comparable à celle du ferment du foie sur le glycogène, du moins au point de vue du résultat final; et, tandis qu'on croyait autrefois à une simple transformation de l'amidon en glucose avec production intermédiaire de dextrine, par un phénomène d'hydratation que représente la formule trop simple :

$$\underset{\text{Amidon ou dextrine.}}{n\,C^6H^{10}O^5} + n\,H^2O = \underset{\text{Glucose.}}{n\,C^6H^{12}O^6},$$

il résulte des travaux de O. Sullivan, E. Schulze, Musculus, etc., que, comme Dubrunfaut l'avait déjà admis par intuition, dès 1847, à côté de traces seulement de glucose, les produits réducteurs sont constitués par un mélange d'une saccharose spéciale, la *maltose*, et d'une ou plusieurs achroodextrines (Musculus et Grüber, Musculus et de Mering, O. Sullivan).

Négligeant les traces de glucose, O. Sullivan a proposé la formule suivante, pour exprimer la réaction :

$$\underset{\text{Amidon.}}{3\,C^6H^{10}O^5} + \underset{\text{Eau.}}{H^2O} = \underset{\text{Maltose.}}{C^{12}H^{22}O^{11}} + \underset{\text{Dextrine.}}{C^6H^{10}O^5}.$$

Les isomères ou polymères intermédiaires entre l'amidon et les matières sucrées finales qui se forment dans la saccharification de l'amidon, et qui, dans la formule de Sullivan, sont tous compris sous la rubrique dextrine $C^6H^{10}O^5$, seraient les suivants : 1° l'*amidon soluble*, coloré en rouge vineux par l'iode (amiduline de Nasse, amylodextrine de Nœgeli); 2° l'*érythrodextrine* de Brücke, colorée en rouge par l'iode; 3° trois types d'*achroodextrine*, α, β et γ, non colorées par l'iode, et différant par leur pouvoir rotatoire et leur pouvoir réducteur.

D'après les récents travaux de Bourquelot, la réaction de saccharification de l'amidon par les diastases consiste dans la dégradation de l'amidon, dans les soustractions répétées et successives, à la molécule amylacée, d'une molécule $C^{12}H^{20}O^{10}$ qui s'hydrate et passe à l'état de maltose, suivant les formules suivantes :

$$\underset{\text{Amidon.}}{n\,C^{12}H^{20}O^{10}} + H^2O = \underset{\text{Dextrine.}}{(n-1)\,C^{12}H^{20}O^{10}} + \underset{\text{Maltose.}}{C^{12}H^{22}O^{11}} \text{ (1}^{\text{re}}\text{ phase)},$$

$$(n-1(\,C^{12}H^{20}O^{10} + H^2O = (n-2)\,C^{12}H^{20}O^{10} + C^{12}H^{22}O^{11} \text{ (2}^{\text{e}}\text{ phase)},$$

$$(n-2)\,C^{12}H^{20}O^{10} + H^2O = (n-3)\,C^{12}H^{20}O^{10} + C^{12}H^{22}O^{11} \text{ (3}^{\text{e}}\text{ phase), etc.}$$

La réaction se poursuit jusqu'à ce que la dextrine soit inattaquable par le ferment; à ce moment le pouvoir réducteur sur la liqueur cupropotassique est de 51 à 52 p. 100 de ce qu'il serait si l'hydrate de carbone était intégralement transformé en sucre, soit environ moitié; ce qui peut être formulé:

$$n\,C^{12}H^{20}O^{10} + \frac{n}{2}\,H^2O = \frac{n}{2}\,C^{12}H^{20}O^{10} + \frac{n}{2}\,C^{22}H^{22}O^{11},$$

et correspond au pouvoir saccharifiant de la diastase de l'orge germé trouvé par Payen (51 p. 100), par Schultz et Mœrker (51 à 57 p. 100), et enfin par Chittenden et Smith (53 p. 100).

Il existe des différences entre la ptyaline et la diastase de l'orge germé; et, tandis que la première ne résiste pas à l'action d'une température de 60 degrés,

la diastase végétale n'agit guère qu'à partir de cette température. Mais les différences entre les diverses diastases saccharigènes sont assez faibles pour qu'on puisse rapporter tous ces ferments solubles, qu'ils soient d'origine animale ou végétale, à un type unique, identique chez les êtres vivants, où il produit les phénomènes nécessaires à l'entretien de la vie (Bourquelot).

L'amidon cru est bien plus difficilement saccharifié que l'amidon cuit avec de l'eau, ou empois. Il est vrai que la rapidité de la réaction dépend encore de la nature de la salive; mais, tandis que la salive de l'homme fait passer très rapidement l'empois d'amidon à l'état de maltose [presque instantanément dans la bouche, à la température normale de cette cavité], elle n'opère la transformation de l'amidon cru qu'au bout de deux ou trois heures (Schiff).

Les grains d'amidon cru, mis au contact de la salive à 35 degrés, perdent leur texture compacte, et cèdent au liquide la portion centrale, qui est la plus tendre, de leur matière amylacée (*granulose*), tout en gardant à peu près leur forme et leur grosseur. La partie de l'amidon la plus compacte, celle qui forme la couche superficielle et que l'iode ne colore en bleu qu'après action préalable du chlorure de zinc ou de l'acide sulfurique, résiste longtemps et ne se dissout qu'après une longue digestion à 55 degrés (Nœgeli).

En étudiant la rapidité relative de la saccharification des diverses variétés d'amidon par la salive, M. Georgiesky a pu les classer dans l'ordre suivant, au point de vue de la décroissance de leur digestibilité : fécule de pommes de terre et amidon soluble, amidon de maïs, amidon de froment, enfin amidon de riz.

Hammarsten a trouvé les temps suivants, nécessaires pour la saccharification des diverses variétés d'amidon cru, par la salive de l'homme :

Amidon de pommes de terre	2	heures	à	4 heures
— de foin	1	h. 3/4	à	2 —
— de blé	30	min.	à	1 —
— d'orge	10	—	à	15 minutes
— d'avoine	6	—	à	7 —
— de seigle	3	—	à	6 —
— de maïs	2	—	à	3 —

La durée de la saccharification est indépendante de l'espèce d'amidon, quand celui-ci est pulvérisé au préalable.

Hammarsten avait déjà trouvé que l'amidon de maïs cuit se dédoublait au bout de quelques minutes, tandis que l'amidon cru exigeait deux à trois heures pour sa transformation.

Outre son action spéciale sur l'amidon, la salive jouit encore de la propriété de transformer le glycogène en matière sucrée, bien qu'incomplètement et assez lentement (Seegen); elle dédouble la salicine en glucose et saligénine, avec la même facilité que l'émulsine, et agit de même sur l'amygdaline (Frérichs); enfin, suivant Munk, elle agirait de la même façon sur les glucosides du tannin qu'elle dédoublerait en glucose et acide gallique; toutes ces réactions sont caractérisées par un phénomène commun d'hydratation.

La ptyaline exerce ordinairement son action au sein d'un liquide légèrement alcalin, comme l'est normalement la salive, dont l'alcalinité moyenne, chez l'homme, correspond à 0,08 p. 100 de carbonate de soude. Il résulte de cette pro-

priété que l'action digestive de la salive doit cesser à un certain moment, quand le bol alimentaire vient se mélanger dans l'estomac à des liquides acides, tels que le suc gastrique normal, pour reprendre ensuite dans l'intestin, par suite de la neutralisation de la réaction acide du chyme par les alcalis de la bile et surtout du suc pancréatique.

D'après Chittenden et Schmidt, la salive, neutralisée exactement, est plus active que la salive normale; et l'addition de carbonate de soude en diminue l'activité, d'autant plus qu'elle est plus diluée, tandis que l'addition de très faibles quantités d'acide chlorhydrique augmente l'action saccharifiante. Mais, à partir de 0,003 d'acide libre, la saccharification est presque complètement arrêtée, et le ferment est détruit par une dose de 0,005.

La saccharification salivaire est très énergique; et une très petite quantité de ptyaline peut transformer des quantités relativement considérables d'amidon : 1 de diastase peut saccharifier 2000 d'amidon; mais son action s'arrête quand la concentration des liquides devient telle qu'ils contiennent plus de 1,5 à 2,5 p. 100 de sucre; elle reprend dès que l'on étend le liquide d'eau (Kühne).

L'optimum de température, pour la saccharification par la salive, est d'environ 38 à 41 degrés.

L'action de la salive est entravée par une température trop élevée (70°), par l'addition d'acide salicylique (Sternberg), d'alcool, d'acide arsénieux et de potasse caustique (Schiff); les salicylates et l'acide phénique n'ont pas d'effet, non plus que la quinine (Binz).

Ajoutons, pour terminer ce qui a trait à l'action saccharifiante de la salive, que certains auteurs ont voulu attribuer cette action, non pas à la ptyaline, mais à des organismes microscopiques qui existent dans la salive mixte (leptothrix de Hallier, microzymas de Béchamp, etc.).

DIGESTION DANS LA CAVITÉ BUCCALE.

D'après Cl. Bernard, le rôle digestif de la salive se réduirait à une action secondaire, de nature essentiellement mécanique, pour chacune de ses sécrétions constituantes; la salive parotidienne favoriserait la mastication, celle des glandes sous-maxillaires aiderait à la gustation, enfin la salive sublinguale agirait de même pour la déglutition du bol alimentaire. Il est certain que l'on a attribué à la salive un rôle exagéré dans la saccharification des matières amylacées dont la transformation est due surtout à l'action du suc pancréatique; mais, de là à refuser à la sécrétion salivaire toute influence dans la digestion de l'amidon, surtout chez l'homme et les herbivores, il nous semble que c'est aller un peu loin.

III. VARIATION DE COMPOSITION DE LA SALIVE NORMALE DANS L'ESPÈCE HUMAINE ET DANS LA SÉRIE ANIMALE.

Les recherches analytiques de Becker et Setschenow, Cl. Bernard, Adrian et Eckhardt ont démontré que, dans la salive :

La proportion de matières solides augmente : 1° au début de la période de salivation; 2° consécutivement à l'excitation du grand sympathique.

Cette proportion diminue : 1° avec la durée de la sécrétion salivaire; la diminution porte exclusivement sur les matières organiques qui renferment les véritables produits de sécrétion élaborés par les glandes salivaires, tandis que les éléments salins, qui proviennent directement du sang par simple dialyse, n'éprouvent que peu ou point de variation; 2° à la suite de l'excitation de la corde du tympan (Cl. Bernard, Adrian, Eckhardt); 3° par suite de réflexes provoqués par des excitations gustatives.

La proportion des éléments salins augmente un peu avec la proportion de chlorure de sodium qui existe dans le sang.

On vient de voir que la quantité de matières solides diminue, dans la salive, à mesure que se prolonge la période de sécrétion; cette variation est indépendante de la vitesse de sécrétion du liquide, ou encore de l'intensité variable de l'excitation nerveuse destinée à faire varier cette vitesse (Ludwig, Setschenow). Ce résultat est en contradiction avec celui qu'a obtenu Heidenhein, pour la sécrétion de la salive sous-maxillaire provoquée par l'excitation de la corde du tympan.

La composition de la salive ne change pas à la suite de l'injection dans le sang de grandes quantités d'eau (Becker, Ludwig); enfin la salive humaine, recueillie après les repas, est plus riche en éléments solides que celle des animaux à jeun (Donders et Wright).

On a autrefois émis l'opinion que la salive des *nouveau-nés*, d'ailleurs sécrétée en très petite quantité, était exempte de ptyaline; mais les observations de Schiffer, Korowin et Zweifel ont prouvé le contraire.

Schiffer a constaté la production du sucre dans un nouet d'empois d'amidon, cinq minutes après son introduction dans la bouche de nouveau-nés, tandis que Korowin démontrait l'action saccharifiante de l'infusion de la glande parotide; seulement cette action s'accroît et se développe en même temps que le corps de l'enfant.

Zweifel n'a pas trouvé de ferment diastasique dans les glandes salivaires du *fœtus*, mais il a confirmé le résultat obtenu par Korowin.

Les glandes sous-maxillaires de l'*enfant* ne paraissent renfermer de diastase que deux mois après la naissance.

Le ferment diastasique ne paraît pas exister dans la salive du *chien;* ou du moins, le liquide obtenu de fistules parotidiennes, chez cet animal, comme d'ailleurs chez le cheval, n'agit qu'avec une extrême lenteur. Kühne prétend même que l'extrait aqueux de la parotide du chien est entièrement dépourvu de propriété saccharifiante. Il en serait de même de la salive totale du chien, d'après Schiff; et cependant Beaunis et Ritter ont constaté que l'infusion des glandes sous-maxillaires de fœtus de chien, presque à terme, saccharifiait l'amidon; mais la saccharification n'avait plus lieu avec les mêmes glandes provenant de fœtus de chien de 57 jours.

Roux n'a pas trouvé de ptyaline dans la salive des autres glandes du *cheval.* Elle n'existe pas davantage dans celle du *chat.*

La salive des *cobayes* (Schiff) et la salive parotidienne des *lapins* (Oehl, Schiff) opèrent la transformation de l'amidon avec une très grande rapidité.

Dans son traité de physiologie comparée, Colin dit que chez les ruminants, la glande sous-maxillaire ne fonctionne que pendant la mastication, et non pendant

la rumination. En effet, Ellenberger et Hofmeister, en pratiquant une fistule du canal de Warthon, ont trouvé :

1° Que la glande sous-maxillaire sécrète, pendant la mastication ;

2° Qu'elle ne fournit absolument rien, pendant la rumination ;

3° Que pendant l'intervalle des deux actes, elle ne donne rien.

En opérant de même pour la glande parotide (fistule du canal de Stenon), les auteurs ont établi les points suivants :

1° Pendant la mastication, la glande fournit plus que pendant le repos ;

2° Elle sécrète également, pendant la rumination ;

3° La mastication de corps étrangers provoque aussi une sécrétion abondante ;

4° La sécrétion de la glande parotide est plus abondante que celle de la glande sous-maxillaire, après injection de pilocarpine.

En analysant le produit spumeux qui s'écoule de l'orifice buccal d'une des plus grandes limaces de Sicile, Bœdecker et Troschel ont trouvé que ce liquide, incolore, *très acide* et faisant effervescence avec la craie, contenait, pour 100 grammes de produit :

Acide chlorhydrique libre	0,4
Acide sulfurique libre	2,6
Sulfates divers	1,4
Magnésium, potassium, sodium, ammonium, calcium mélangés à de la matière organique	1,8
Eau	93,8
Matériaux dissous	6,2

Tout en confirmant ces résultats, Luca et Pancéri ont trouvé beaucoup d'acide carbonique dans les glandes salivaires qui le laissent se dégager par la simple dilacération, et mieux encore par l'addition d'un acide dilué. Une glande pesant 75 grammes a fourni 206 centimètres cubes de gaz carbonique. Luca et Pancéri ont aussi trouvé de l'acide sulfurique libre dans la salive d'un grand nombre de limaces ; ces animaux se serviraient de cette sécrétion, fortement acide, comme moyen de défense.

Nous avons vu que le sulfocyanate de potassium existait dans la salive parotidienne et dans celle de la glande sous-maxillaire, chez l'homme ; Hoppe-Seyler n'a jamais trouvé ce sel dans la salive du chien.

IV. FORMATION DE LA SALIVE.

La salive n'est pas un simple liquide de transsudation provenant du sang. Tandis que le sang, riche en matières albuminoïdes, ne contient ni mucine, ni sulfocyanate, ni ptyaline, ces derniers composés sont les éléments caractéristiques de la salive. Ces divers principes sont évidemment élaborés dans les glandes salivaires qui puisent dans le sang les éléments nécessaires à ce travail de néoformation, lequel se compose de deux actes bien distincts : le premier, *acte préparatoire*, est constitué par une simple filtration du plasma sanguin, sous la dépendance directe de la circulation et, par suite, de l'innervation vaso-motrice ; le second, *acte de sécrétion* proprement dit, met en œuvre l'activité spéciale des

cellules glandulaires; il est indépendant de la circulation et régi par les nerfs glandulaires spéciaux, ce qui explique pourquoi la pression du liquide salivaire, dans le canal excréteur, est souvent plus grande que celle du sang qui se rend à la glande (Ludwig).

Donders admet que la mucine est le produit de régression finale des enveloppes épithéliales des cellules glandulaires, dissoutes par les éléments alcalins de la salive. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que Stædeler a démontré qu'en traitant la matière des épithéliums et les éléments muqueux par de l'acide sulfurique dilué, on obtient des quantités à peu près égales de tyrosine. Cependant les glandes parotidiennes, qui sécrètent un liquide absolument exempt de mucine, présentent une constitution histologique très analogue à celle des autres glandes salivaires, et, à part ce dérivé azoté, fournissent des produits de sécrétion identiques par leurs principes constitutifs.

Quant au sulfocyanate de potassium, on ignore aussi bien son origine que son rôle physiologique. On a prétendu qu'il n'existait pas dans la salive de l'homme dont la bouche est absolument saine, et qu'il n'apparaîtrait que dans les cas de carie dentaire et chez les fumeurs. D'après Leared, il proviendrait du sang qui en renferme toujours une petite quantité.

Serait-il un produit d'excrétion définitive, un résidu cadavérique, un caput mortuum? ou aurait-il, par son action antiseptique, à prévenir ou retarder la putréfaction de la salive? Ce ne sont là que des hypothèses. Les travaux de Bruylants éclairent d'un jour nouveau cette question litigieuse, et semblent démontrer que l'acide sulfocyanique provient des matières albuminoïdes en voie de tranformation.

Influence de la circulation sur la sécrétion salivaire. — Cl. Bernard a montré que si l'on provoque une abondante sécrétion de la glande sous-maxillaire de la corde du tympan, la glande reçoit une quantité de sang beaucoup plus considérable que quand elle ne fonctionne pas; et cependant, chose bizarre, la veine qui provient de la glande est distendue par un sang très abondant et rutilant comme le sang artériel; il contient plus d'oxygène et moitié moins d'acide carbonique que quand il sort de la glande au repos.

L'inverse se produit quand l'excitation porte sur le rameau du sympathique; la circulation sanguine est ralentie dans la glande, de sorte que le sang veineux est, cette fois, plus foncé qu'au repos.

L'afflux du sang est évidemment nécessaire pour la genèse des éléments constitutifs et caractéristiques de la salive; sous son influence, les cellules des glandes salivaires subissent des modifications dans leur vitalité, qui se traduisent par un changement dans la nature des liquides sécrétés. On a cependant observé que le maximum dans la sécrétion salivaire ne coïncidait pas avec le maximum de la vitesse circulatoire du sang dans la glande.

Becker et Ludwig, qui ont émis en partie les considérations qui précèdent, ont montré que la pression du liquide salivaire, dans les conduits excréteurs de la glande, était souvent plus considérable que celle du sang de la carotide.

Ludwig fait remarquer, en outre, qu'à des variations de pression sanguine correspondent des variations de température résultant de modifications calori fiques subordonnées au fonctionnement variable des éléments glandulaires; la

température du liquide sécrété par le canal de Warthon est, en effet, d'environ 1°,5 plus élevée que celle du sang de la carotide.

Nous n'avons guère parlé, jusqu'à présent, que de l'influence accélératrice des excitations nerveuses sur la sécrétion salivaire ; nous avons cependant mentionné l'existence d'une salive paralytique sous-maxillaire, consécutive à la section des branches nerveuse de la glande, ou à l'action, sur leurs plaques terminales, de l'injection du curare. Il semble résulter, de quelques expériences de Pawlow, que certains phénomènes réflexes peuvent arrêter ou diminuer la sécrétion salivaire.

IV. ALTÉRATIONS PATHOLOGIQUES DE LA SALIVE.

A. SALIVE PATHOLOGIQUE.

Nos connaissances relatives aux changements de composition de la salive, hors l'état de santé, sont des plus rudimentaires.

La quantité de la salive diminue dans certains cas; des frayeurs, des émotions violentes peuvent même la faire disparaître. La sécrétion diminue, en général, dans les maladies fébriles et surtout dans les affections de l'estomac ; de là la sécheresse de la bouche et du palais, une perversion consécutive du goût, et le dépôt, sur la langue, d'enduits épithéliaux et muqueux plus ou moins épais; ces phénomènes sont surtout prononcés dans la fièvre typhoïde.

Certaines substances diminuent aussi la sécrétion salivaire; tels sont les narcotiques comme les opiacés et les alcaloïdes des solanées.

La sécrétion salivaire est, au contraire, augmentée et devient même quelquefois très pénible, à la suite de traitements spéciaux. Les iodiques et les mercuriaux agissent ainsi, de même que le jaborandi et son principe actif, la pilocarpine. La salive contient alors des produits de sécrétion, consécutifs à une véritable inflammation des muqueuses buccales et pharyngiennes. Le ptyalisme accompagne d'ailleurs toujours les affections aiguës ou chroniques, primitives ou secondaires, de la muqueuse pharyngo-buccale.

Au début de la salivation mercurielle, le liquide, toujours alcalin, est plus riche en mucine et en principes solides que la salive normale; à côté de beaucoup de matières grasses et d'albumine, on ne trouve que rarement du sulfocyanate alcalin. A ce moment, les gencives gonflées et douloureuses sont bordées d'un liseré livide qui devient blanchâtre; plus tard, la salive est plus limpide et contient du sulfocyanate et du mercure.

Le métal paraît être exclusivement contenu dans les éléments épithéliaux qui abondent dans la salive des hydrargyrés, et non en dissolution dans le liquide (Kühne); Lehmann soutient le contraire. D'ailleurs, Kühne fait remarquer qu'en injectant dans les veines d'un chien divers sels métalliques, tels que ceux de fer et de mercure, jamais on ne trouve le métal correspondant dans la salive sous-maxillaire.

Wright a analysé un liquide de salivation mercurielle ainsi composé :

Liquide de salivation mercurielle.

Eau	974,12	990,9
Albumine et albuminates alcalins	7,77 (1)	0,6
Mucus, cellules	3,65	3,8
Acides gras	6,74	0,4
Lactates, phosphates, chlorures alcalins	7,55	2,4
Ptyaline	»	1,9
	999,83	1000,0

La salive paralytique, celle qui s'écoule en quantité quelquefois énorme de la bouche des aliénés et surtout de ceux qui sont atteints de paralysie générale, et celle qui est due à l'action d'un sialagogue (jaborandi), sont très pauvres en principes solubles, déterminés par rapport au volume du liquide. Malgré cela, la somme des produits excrétés par la salive, dans un même laps de temps, est beaucoup plus considérable qu'à l'état normal; ce qui explique l'efficacité du sialagogue dans le traitement de certaines affections (empoisonnement saturnin, mal de Bright, etc.), quand on veut détourner, vers la salive, les éléments d'une sécrétion qui ne se fait pas ou qui ne se fait plus physiologiquement.

Chez les hystériques et quelques aliénés, la salivation, plus abondante, donne un liquide tantôt aqueux et fluide, d'autres fois épais et visqueux; dans le premier cas, Stark pense qu'il est sécrété sous l'influence du trijumeau et du facial, et qu'il est dû, dans le second, à l'irritation du sympathique. Cette hypothèse est rendue plausible par les résultats des expériences physiologiques de Cl. Bernard.

L'hypersécrétion réflexe de la salive se manifeste encore pendant le travail de la dentition, dans l'odontalgie, pendant la période nauséeuse qui précède le vomissement, et chez les femmes, pendant la grossesse ou la suppression des menstrues.

Les iodures et bromures alcalins, le chlorate de potassium, le plomb et l'antimoine sont éliminés par la salive.

On a dit avec quelle facilité les bromures et iodures apparaissaient dans cette sécrétion, avant même qu'on en puisse constater la présence dans les urines; ces sels remplacent alors, dans la salive, une quantité correspondante des chlorures alcalins normaux.

C'est à la présence, dans la sécrétion salivaire, du plomb et de l'antimoine, qu'on rattache la coloration bleuâtre ou noirâtre des liserés qui peuvent alors apparaître au bord libre des gencives.

Dans l'empoisonnement saturnin, les dents, particulièrement les incisives et les canines du maxillaire inférieur, sont entourées d'un liseré bleu foncé de 2 à 3 millimètres de hauteur; les gencives sont bordées du liseré caractéristique, brun noir, qui provient, ou de la sulfuration (Darcet) des poussières plombiques à leur entrée dans la bouche (liseré primitif de Jaccoud), ou de l'élimination du métal par les glandes buccales, comme dans le mercurialisme (liseré secondaire).

Il résulte des expériences de Salkowski que les glandes salivaires sont des

(1) Ce chiffre comprend : ptyaline, mucus et cellules.

organes destinés à l'élimination des sels potassiques ; il a trouvé, dans 515 centimètres cubes de salive sécrétée par une personne atteinte de stomatite compliquée d'amygdalite, 0gr,697 de potassium pour 0,116 de sodium. Ce résultat concorde de tous points avec les observations de Kemmerich qui démontrent les salivations abondantes toujours consécutives aux empoisonnements par les sels potassiques ; il explique également l'action prolongée d'une dose relativement faible de chlorate de potassium qui, ingéré dans un cas de stomatite mercurielle, passe dans la salive, rentre de nouveau dans la circulation générale par l'estomac, pour être encore rejeté par la salive.

La réaction de la salive peut devenir acide, à la suite d'affections inflammatoires des premières voies : la pleurésie, le rhumatisme aigu, l'encéphalite, la fièvre intermittente, la dyscrasie cancéreuse, le rachitisme, la phtisie, la dyspepsie, l'ulcère rond de l'estomac et le diabète aigu ou très avancé.

Dans les fièvres, et notamment la fièvre typhoïde, la salive parotidienne, peu abondante, possède une acidité prononcée à laquelle il faudrait rattacher les parotidites qui sont fréquentes dans la fièvre typhoïde.

Dans le diabète, la réaction a été attribuée à l'acide lactique que contiendrait, suivant quelques auteurs, la salive parotidienne. Cependant Limpricht n'a pas réussi à découvrir de l'acide lactique dans une telle salive. Le sucre réducteur, qu'on y trouve en même temps, n'existe, suivant Cl. Bernard, que dans le mucus bronchique qui se mêle à la salive.

Le muguet des enfants consiste dans le développement, sur la langue, d'un parasite microscopique, l'*oïdium albicans*, dont les spores exigent, pour vivre, une sécrétion acide du milieu buccal.

Les affections du foie déterminent quelquefois l'apparition de matières colorantes biliaires dans la salive.

On a prétendu que la salive normale contiendrait de l'urée (Picard). Rabuteau a pu retirer, de 250 grammes de salive mixte, 0gr,25 d'urée presque pure ; ce qui serait deux fois moins d'urée que dans l'urine. L'apparition de l'urée, en assez forte proportion, dans la salive des personnes atteintes du mal de Bright, est aujourd'hui démontrée. Ritter a pu extraire 4gr,1 d'urée de 120 centimètres cubes de salive d'un malade qui n'excrétait plus, par la voie urinaire, que 3 à 7 grammes d'urée en vingt-quatre heures.

Dans le mal de Bright et dans la chlorose, la salive est pauvre en éléments minéraux, tandis que leur proportion est augmentée dans les phlegmasies. Le poids des matières organiques est également diminué chez les chlorotiques, augmenté au contraire dans les phlegmasies, où il peut être double.

On a signalé la présence de la leucine dans la salive des hystériques.

Action toxique de la salive. — Dans certains états pathologiques, la salive paraît jouir de propriétés toxiques spéciales ; du moins l'injection sous-cutanée de salive humaine, faite à des animaux, peut, dans des conditions mal déterminées, produire chez ces derniers des accidents plus ou moins graves. Wright a constaté dans ce cas, chez les chiens, des difficultés de la déglutition et des vomissements, et a même cru reconnaître des symptômes d'hydrophobie à la suite d'injections veineuses ; Jacubowitch, Bidder et Schmidt ont repris ces recherches, mais n'ont obtenu que des résultats négatifs. Cela n'a rien d'étonnant, aujourd'hui

que les recherches de Pasteur ont démontré que le virus rabique doit son action à un microbe spécial qui doit au préalable pénétrer dans le sang; et c'est pour cette dernière raison que Bruce, Harris et Hartwig ont essayé sans succès de transmettre la maladie à des animaux, en mêlant la bave de chiens enragés à des matières alimentaires, la muqueuse du tube digestif se montrant aussi réfractaire à la pénétration du virus de la rage qu'à celle des sécrétions toxiques des serpents venimeux (A. Gautier).

B. CALCULS SALIVAIRES.

On trouve quelquefois, dans les canaux d'excrétion ou même dans la trame des glandes salivaires, et surtout des glandes sous-maxillaires, des concrétions dures, d'aspect variable, plus ou moins volumineuses, sablonneuses ou moulées sur le canal dans lequel elles se sont formées, de coloration blanc-jaunâtre, dont la cassure a un aspect demi-cristallin. Ces concrétions ou calculs salivaires proviennent de la décomposition des bicarbonates terreux de la salive (Cl. Bernard), ou du dépôt de sels de chaux, primitivement combinés dans la salive à des matières organiques qui les rendaient solubles (Lehmann). Ils sont formés de sels alcalino-terreux que les acides étendus, l'acide acétique notamment, dissolvent peu à peu, et d'une gangue de matière organique, de nature muqueuse, qui cimente les éléments minéraux. Le microscope n'y révèle aucun élément organisé.

Quelquefois ces calculs, sous l'influence de la pression du liquide salivaire au-dessus d'eux, sont expulsés dans la bouche; ils sont alors d'ordinaire assez petits; l'un d'eux, provenant du canal de Sténon, mesurait 10 millimètres de long sur 3 de large, et avait la forme d'un boudin un peu contourné (Garnier).

Voici quelques analyses relatives à la composition de calculs salivaires.

Analyses de calculs salivaires.

PRINCIPES CONTENUS dans 100 PARTIES	WRIGHT			BIBRA	LECANU	BESSON	GOLDING-BIRD	HUMBERT	GRASSI	HARDY
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Carbonate de chaux	81,3	79,4	80,07	13,9	20	15	2	11,30	15,0	5,70
Phosphate de chaux	4,1	5,1	4,2	38,2	75	55	75	66,70	80,0	65,40
Phosphate ammoniaco-magnésien	»	»	»	5,1	»	1	»	»	»	5,80
Matières organiques	7,1	8,5	8,3	38.1	5	25	23	20,00	5,0	11,90
Matières solubles dans l'eau — minérales	6,2	4,8	5,1		»	»	»	2.00	»	0,64
Matières solubles dans l'eau — organiques					»	»	»			0.90
Graisses	»	»	»	»	»	»	»	»	»	0,43
Eau	1,3	2,3	1,7	6,3	»	2	»	»	»	7,43
Matières non dosées et pertes										1,40

L'analyse de Hardy se rapporte à un calcul extrait du canal de Warthon par Richet, chez une malade qui, depuis cinq ans, avait ressenti à diverses reprises une douleur accompagnée de gonflements, dans la région sous-maxillaire.

Ce calcul, de forme ovoïde, avait les dimensions suivantes :

Longueur	0m,055
Circonférence	0m,065
Poids	10gr,55

Il était, comme d'ailleurs la plupart des calculs de ce genre, formé de couches concentriques, dont les plus internes, sans noyau central, à cassure rugueuse, présentaient une couleur un peu grisâtre; les couches externes, d'un blanc mat, étaient lisses.

Rœser a fait récemment (1889) l'analyse d'un calcul salivaire humain du canal de Sténon qui avait la forme, l'aspect et la couleur d'un grain de blé; la surface était rugueuse. La cassure cristalline a mis en évidence un petit noyau central plus foncé que les couches périphériques qui étaient formées de zones feuilletées, blanches et nettement délimitées.

Ce calcul contenait :

Matières organiques	31,8
Phosphate de chaux	58,8
Carbonate de chaux	7,1
Magnésie, oxyde de fer, eau et pertes	2,3
	100,0

Schulze a trouvé 83 à 91 p. 100 de carbonate de chaux dans les calculs salivaires du bœuf et du cheval; ces calculs renferment, en outre, toujours de la ptyaline.

C. TARTRES DENTAIRES.

Les tartres dentaires sont constitués par des dépôts très adhérents qui se forment entre les dents et sur les dents, surtout autour de leur collet, dépôts gris-jaunâtres ou bruns, quelquefois verdâtres, dont la texture grenue est due à des cristaux aciculaires et des mamelons globuleux, réunis par une matière organique amorphe de nature muqueuse.

Le microscope y révèle la présence de touffes de *leptothrix buccalis* de 0mm,050 à 0mm,120 de longueur.

La cause des colorations différentes des tartres est mal déterminée; on attribue la couleur brune à l'action de la fumée de tabac, à la décomposition de matières alimentaires et du sang. La couleur verte serait due ou à la chlorophylle des matières alimentaires végétales, ou à un pigment vert, analogue à la biliverdine, qui proviendrait de la matière colorante du sang, par un phénomène de réduction, analogue à celui qui permet de transformer l'hémoglobine ou l'hématine en hydrobilirubine.

Les liserés divers dont nous avons parlé précédemment sont probablement constitués par un dépôt de même nature que les tartres dentaires. Leur coloration variable a été attribuée à la présence de sulfures ou d'oxydes métalliques; ainsi le liseré dentaire bleu des ouvriers en cuivre contiendrait ce métal.

La composition chimique des tartres dentaires se rapproche beaucoup de celle des calculs salivaires. Traités par un acide, ces dépôts se désagrègent avec dégagement de gaz carbonique et dissolution de sels terreux; il reste une gangue

amorphe, organique, de nature complexe, qui n'a pas les propriétés du mucus, et qui renferme des fragments de *leptothrix* intacts, mais pâlis.

Vergnes a fait quelques analyses de tartres dentaires que nous rapportons ici :

Composition des tartres dentaires.

PRINCIPES CONSTITUANTS POUR 100 PARTIES	TARTRE DES INCISIVES		TARTRE DES MOLAIRES	
	I	II	III	IV
Carbonate de chaux	8,48	8,12	7,36	8,01
Phosphate de chaux	63,88	62,56	55,11	63,12
Phosphate de fer	2,72	0,82	12,74	4,01
Silice	0,21	0,21	0,37	0,38
Sels alcalins	»	0,14	»	0,31
Matière organique	24,69	27,98	24,40	24,01

Ces dépôts ne contenaient que des traces de magnésie.

Les tartres dentaires ont certainement une origine analogue à celle des calculs salivaires; ils sont, en partie au moins, constitués par le mucus et les sels terreux concrétés de la salive; mais ils peuvent aussi résulter de l'action des phosphates alcalins de la salive qui, en réagissant sur les sels de fer et de chaux des aliments, donnent naissance à des phosphates ferreux et calciques insolubles; ceux-ci viennent alors s'ajouter aux carbonates terreux alimentaires et aux éléments de la salive et du mucus buccal, pour constituer le dépôt de tartre.

CHAPITRE II.

SUC GASTRIQUE.

1. GÉNÉRALITÉS.

Comme la salive, le suc gastrique est un mélange de plusieurs produits de sécrétion provenant de glandes nombreuses disséminées dans l'épaisseur de la muqueuse de l'estomac. La surface de cet organe présente un aspect velouté, dû aux nombreuses fossettes au fond desquelles viennent déboucher les orifices de ces glandes qu'on peut, avec Heidenhein, diviser en trois groupes, d'après la nature des liquides qu'elles fournissent :

1° Les glandes à suc gastrique véritable, *glandes pepsinifères*, répandues sur toute la surface de la muqueuse de l'estomac, mais principalement sur la grande courbure et le grand cul-de-sac. Leur orifice n'est revêtu que d'une seule rangée de cellules épithéliales, tandis que les infundibulums multiples qui constituent chacune d'elles sont remplis de cellules rondes ou plutôt polyédriques, tassées les unes contre les autres, et laissant à peine deviner un pertuis central. Ces cellules, dont la fonte donne naissance au *suc gastrique du grand cul-de-sac*, contiennent un protoplasma granuleux avec noyau plus ou moins central. L'acide acétique les rend plus transparentes en gonflant le protoplasma et déterminant la contraction du noyau. Ces glandes communiquent à la surface de la muqueuse une *réaction très acide*.

2° Les *glandes à mucus*, accumulées surtout dans la région du pylore, tapissées jusque dans leur profondeur d'un épithélium cylindrique, délimitant nettement les diverticulums canaliculaires de chaque glande, que l'acide acétique opacifie et fait apparaître comme des bâtonnets foncés, à surface régulière, à côté des glandes pepsinifères dont la surface est mamelonnée par le trop-plein des cellules qui les gonflent. Elles communiquent à la surface de la muqueuse du pylore une *réaction alcaline*.

3° D'après Heidenhein, le *suc pylorique* obtenu par son procédé de fistule pylorique, chez le chien, est un liquide alcalin, transparent, filant, riche en mucine, mais devant, à la présence d'une forte proportion de pepsine, la propriété de digérer énergiquement la fibrine quand on l'a additionné d'acide chlorhydrique. La présence de la pepsine et de la chymosine, qu'il renferme également, semble indiquer que ce suc pylorique n'est qu'un mélange du produit de la sécrétion

des deux variétés des glandes, décrites précédemment, avec prédominance de la réaction alcaline du mucus.

2. MODE DE SÉCRÉTION DES LIQUIDES DE L'ESTOMAC.

La composition et les propriétés du liquide contenu dans l'estomac varient avec la prédominance de l'un ou l'autre produit des glandes précédentes, auquel vient s'ajouter la salive déglutie. C'est ainsi que, en dehors de la digestion, après un jeûne prolongé ou après le réveil, l'estomac renferme un liquide muqueux, filant et fortement alcalin, tandis que pendant et après le repas, il est acide par suite de la sécrétion du véritable suc gastrique.

3. OBTENTION DU SUC GASTRIQUE.

Spallanzani, le premier, obtint du suc gastrique en employant des éponges qu'il faisait avaler à un aigle apprivoisé; l'éponge retenue par une ficelle se gonflait et s'imprégnait de suc gastrique; on la retirait et on l'exprimait.

Réaumur faisait avaler à des oiseaux de proie des sphères métalliques creuses et percées de trous, dans lesquelles se trouvait une petite éponge qui s'imprégnait de suc gastrique qu'on en retirait, par expression, quand les vomissements avaient provoqué le rejet des sphères.

Edinger emploie un procédé analogue chez l'homme. Il fait avaler de petites éponges préparées, enroulées dans un enduit soluble de gélatine sèche, et les retire toujours avec un fil.

Montègre, de Genève, put étudier le suc gastrique fourni par les vomissements qu'il provoquait à volonté sur lui-même (méricysme).

Helm, en 1803, eut la bonne fortune de profiter des deux premiers cas de fistules gastriques humaines. On connaît les célèbres expériences, sur la digestion stomacale, du médecin américain W. Beaumont, faites sur le Canadien Saint-Martin, atteint d'une fistule gastrique consécutive à une blessure d'arme à feu (1834). Des observations semblables sont dues à Schmidt, Smith, Grünewald et Schrœder. Les cas de fistules gastriques ne sont pas d'ailleurs très rares, puisque, en 1859, Middeldorf en citait déjà 47, nombre qui s'est encore accru depuis.

En 1877, Richet eut entre les mains un jeune homme resté porteur d'une fistule gastrique consécutive à l'opération de la *gastrotomie*, et chez lequel une oblitération définitive de l'œsophage, résultant des désordres provoqués par le passage du corps de délit (fourchette), empêchait d'une façon absolue le mélange de la salive avec le suc gastrique. Depuis cette époque, d'autres opérations de gastrotomie ont été faites sur l'homme, mais qui n'ont guère été mises à profit pour compléter l'étude de la digestion stomacale.

Les premiers cas pathologiques relatifs à l'homme qui viennent d'être rapportés, donnèrent à Blondlot, en France, et à Bassow, en Russie, l'idée de créer de toutes pièces des fistules gastriques, sur les animaux. Blondlot établit la première sur le chien, en 1841; depuis cette époque, son procédé a été modifié et perfectionné par Bidder et Schmidt, puis par Cl. Bernard (1856). Pour obtenir du suc gastrique aussi pur que possible, chez un chien muni d'une fistule, on le fait jeûner pendant vingt-quatre heures, puis on introduit par le canal une plume d'oiseau qui, pro-

menée sur la muqueuse, excite mécaniquement la sécrétion par action réflexe; on peut aussi injecter dans l'estomac des vapeurs d'éther. Le robinet de la canule donne alors un liquide acide, mais malheureusement mélangé d'une certaine proportion de salive et du produit de la sécrétion des glandes à mucus, dont l'activité a été prédominante pendant la période préparatoire du jeûne.

Pour éliminer la salive, on peut pratiquer une fistule œsophagienne (Bardeleben), ou ligaturer les canaux excréteurs des glandes salivaires (Bidder et Schmidt), ou encore l'œsophage lui-même. Quant à la sécrétion muqueuse, on peut, jusqu'à un certain point, s'en débarrasser par un lavage préalable de l'estomac à l'eau distillée.

Leube s'est procuré du suc gastrique, chez deux individus, en introduisant dans leur estomac 750 grammes d'eau qu'il retirait avec la sonde de Plosz; seulement le liquide était très étendu et ne jouissait que d'un pouvoir digestif très faible.

On pourrait employer aussi, comme le conseille Beaunis, les divers appareils imaginés pour le traitement de la dilatation stomacale, tube de Faucher, pompe de Kussmaul, etc.; mais ces appareils exigeant un amorçage préalable du tube avec de l'eau qui dilue d'autant le produit retiré de l'estomac, on doit préférer l'appareil de Gluzinski et Jaworski, tube œsophagien aboutissant à un flacon plein d'air qui communique avec un flacon plein d'eau placé au-dessous; l'écoulement de l'eau du deuxième flacon produit le vide dans le premier et, par son intermédiaire, l'aspiration dans le tube œsophagien.

Rabuteau s'était procuré (1852) du suc gastrique de chiens restés à jeun depuis vingt-quatre heures, en provoquant la sécrétion de la muqueuse par quelques tendons qu'il leur faisait avaler, puis en les tuant après section de la moelle. Tiedemann et Gmelin employaient une méthode analogue; ils sacrifiaient encore les animaux, après leur avoir fait avaler des corps irritants et insolubles, tels que des cailloux.

Nous avons vu que la *sécrétion* du suc gastrique est discontinue, sauf chez les animaux qui, comme le lapin, ont l'estomac constamment rempli d'aliments. Les glandes pepsinifères ont une sécrétion essentiellement intermittente que provoque le contact direct des aliments ou même des corps inertes. La muqueuse stomacale se gonfle alors, rougit et laisse suinter d'abord de petites gouttes claires à l'orifice des glandes gastriques, puis un liquide acide qui recouvre la surface entière. Les excitants mécaniques et chimiques, par exemple des grains de sable, du charbon, des pois secs, des fragments d'os, agissent de la même façon. Ils donnent un liquide abondant, transparent, très acide, mais très pauvre en pepsine, tandis que les agents chimiques : eau froide, vapeur d'éther, liquides alcooliques, et surtout les solutions légèrement alcalines, donnent un produit chargé de pepsine (Corvisart).

L'injection dans l'estomac de gaz divers, oxygène, acide carbonique, active la sécrétion du suc gastrique (Jaworski); les sels purgatifs déterminent plutôt une sécrétion de mucus.

L'excitation directe des nerfs n'a aucun effet sur la sécrétion gastrique, bien que l'action des agents chimiques et mécaniques, que nous avons cités, ne puisse s'expliquer que par l'intervention d'un reflexe, consécutif à l'excitation des nerfs sensitifs de la muqueuse.

Il suffit d'exciter une partie très restreinte de la langue pour obtenir la sécré-

tion du suc gastrique par une large surface. Cette excitation est donc de nature essentiellement réflexe.

Les excitations diverses sont d'autant plus efficaces, et déterminent l'écoulement d'un liquide d'autant plus riche en pepsine, que l'estomac est à jeun depuis plus longtemps; aussi, quand l'estomac est épuisé par une longue digestion, ces excitations ne déterminent plus qu'une sécrétion de mucus alcalin, ou encore d'un liquide acide, mais dépourvu de pepsine.

La *quantité* de suc gastrique sécrété dans les vingt-quatre heures, par le chien, paraît varier du dixième au vingtième du poids de l'animal, et paraît encore plus considérable chez l'homme. Chez une femme atteinte de fistule gastrique, Bidder et Schmidt ont trouvé une sécrétion de 500 grammes par heure.

Quand l'estomac est vide et soustrait à toute excitation, la muqueuse devient exsangue et sèche; les glandes mucipares seules sécrètent lentement un mucus épais, alcalin, qui renferme 1,65 à 2,05 p. 100 de principes fixes, et qui dissout les matières albuminoïdes quand on l'acidule, preuve que la muqueuse du pylore n'est pas absolument dépourvue de glandes à pepsine. Le produit de la sécrétion pylorique contiendrait aussi un ferment diastasique (Klemensiewicz).

I. ÉTUDE CHIMIQUE DU SUC GASTRIQUE.

1. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DU SUC GASTRIQUE.

Le suc gastrique est un liquide très fluide, clair ou opalescent, incolore, d'une odeur fade très faible, qui dépend d'ailleurs de l'espèce, d'une saveur acidule et saline; sa densité oscille de 1001 à 1010.

Sa réaction est fortement acide, et cette réaction constitue un caractère distinctif particulier pour le suc gastrique. Il ne devient neutre ou alcalin que par suite d'un mélange avec un excès de salive ou de mucus, ou encore avec de la bile.

Cette acidité correspond en moyenne à 1,7 p. 1000 d'acide chlorhydrique (Richet). Marcel et Rabuteau donnent le chiffre de 0,25 p. 100 chez l'homme; suivant Szabo, le nombre serait un peu différent : 0,3 p. 100.

Indépendante de l'état de vacuité ou de plénitude de l'estomac, de la quantité de liquide sécrété, cette acidité augmente après l'ingestion de vin, de vinaigre, et diminue avec l'usage d'aliments sucrés. Richet a trouvé qu'elle atteignait son maximum dans l'intervalle des digestions.

Le suc gastrique est exempt d'éléments organisés spéciaux; il peut cependant contenir des débris épithéliaux et des cellules de glandes à pepsine, des corpuscules de mucus et de petites granulations. Clarifié par la filtration, il peut être conservé très longtemps sans altération.

Il dévie le plan de polarisation à gauche. Cette action varie avec la proportion de matières albuminoïdes, et surtout de peptones qu'il renferme.

2. PRINCIPES CONSTITUANTS DU SUC GASTRIQUE.

La provenance multiple des liquides de l'estomac suffit pour expliquer la complexité et la variation de leur constitution. En faisant abstraction des liquides

salivaires qui s'y mélangent toujours, on peut diviser les éléments constituants du suc gastrique en deux groupes :

1° Des *principes constants*, que l'on y trouve normalement et qui sont : l'eau, la pepsine, la mucine, des matières extractives, des peptones, des corps gras (traces), des traces de leucine et de tyrosine (Richet); comme éléments inorganiques : des chlorures de potassium, de sodium, de magnésium, de chaux, des traces de chlorure de fer et de phosphates terreux ; les phosphates et les sulfates alcalins semblent y faire complètement défaut.

Il doit son acidité à des acides libres : l'acide chlorhydrique, le seul acide que l'on doive aujourd'hui reconnaître comme *normal*, dans le suc gastrique, et les acides acétique, butyrique et lactique, qui sont des produits accessoires de la digestion.

2° Des *principes anormaux*, tels que : les matières colorantes et les acides biliaires, souvent mélangés au suc gastrique aussi bien chez l'homme que chez les animaux, de l'urée et peut-être du carbonate ou mieux du chlorure ammonique dans la maladie de Bright et après la néphrotomie, de la sarcine dans certaines affections de l'estomac (Goodsir), surtout dans le carcimone.

En résumé, si l'on élimine tous les éléments introduits par la salive et le mucus des glandes pyloriques, on peut dire que le suc gastrique est une *dissolution aqueuse très étendue d'acide chlorhydrique, de pepsine, de chlorures et de peptones.*

3. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DU SUC GASTRIQUE.

Le suc gastrique ne se trouble pas ou à peine à l'ébullition. Le cyanure jaune, le chlorure de sodium, le sulfate de cuivre, l'alun, le chlorure ferrique n'y donnent aucun précipité ; il en est de même des acides minéraux, et en particulier de l'acide nitrique. Tous ces caractères négatifs sont la preuve de l'absence complète de matières albuminoïdes autres que les peptones ; celles-ci sont d'ailleurs précipitées, dans le suc gastrique, par les acides phosphotungstique et phosphomolybdique.

Par l'évaporation, il laisse un résidu azoté brunâtre, de poids très variable (12 à 44 p. 1000 chez l'homme), contenant 2 p. de matières organiques pour 1 p. d'éléments minéraux.

La présence de l'acide chlorhydrique et des chlorures, qui y sont relativement abondants, est démontrée par les précipités blancs que forment le nitrate d'argent, le nitrate mercureux et les sels de plomb ; ces précipités entraînent avec eux la pepsine, qu'on peut leur enlever par un lavage à l'eau.

L'alcool donne un précipité riche en pepsine, qui se dissout lentement dans l'eau, mieux encore dans l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique, et donne, dans ce dernier cas, un liquide qui jouit d'un pouvoir digestif considérable.

Le carbonate de soude le neutralise avec dégagement d'acide carbonique, et formation d'un léger précipité de carbonate et de phosphate de chaux.

Par la distillation, on obtient d'abord de l'eau pure, puis, seulement vers la fin, un liquide chargé d'acide chlorhydrique. Il reste dans la cornue un liquide sirupeux, brunâtre, qui, après refroidissement, abandonne des cristaux cubiques de chlorure de sodium, et contient souvent beaucoup de lactate de sodium.

4. COMPOSITION DU SUC GASTRIQUE.

Les analyses suivantes de Cl. Bernard, Schmidt, Frérichs, Ellenberger et Hofmeister, donnent la composition du suc gastrique chez l'homme et divers animaux.

Analyses du suc gastrique.

PRINCIPES IMMÉDIATS POUR 1000	HOMME Suc mêlé de salive		CHIEN		MOUTON	CHEVAL	
			Avec salive	Sans salive	Avec salive		
	Cl. Bernard	Schmidt	Cl. Bernard	Schmidt	Schmidt	Frérichs	Ellenberger et Hofmeister
Eau.	956,555	994,404	971,171	973,062	986,143	982,8	996,667
Matières solides	»	5,60	28,80	27,00	13,85	17,2	3,333
Matières organiques . . .	36,603 ?	3.195	17,336	17,127	4,055	9,8	»
Acide chlorhydrique . . .	»	0.200	2,337	3,050	1,234		0,163
Chlorure sodique	4,633	1,465	3,147	2.507	4,369		2,734
Chlorure potassique . . .	»	0,550	1,073	1,125	1,518		0,173
Chlorure ammonique. . .	»	»	0,537	0,468	0.473		»
Chlorure calcique	»	0,061	1,661	0,624	0,114	7,4	»
Sulfate de sodium	»	»	»	»	»		0,032
Phosphate de calcium. .	0,961		2,294	1,729	1,182		0,281
Posphate de magnésium.	0,260	0,125	0,323	0,226	0,577		
Phosphate de fer	0,006		0,121	0,082	0,331		»

L'analyse de Cl. Bernard est surprenante par les chiffres élevés qu'il a obtenus ; le liquide analysé était probablement mélangé de produits de la digestion stomacale. Celui qu'a étudié Schmidt provient d'une femme atteinte de fistule gastrique ; la proportion très faible d'acide chlorhydrique qu'il contient indique un suc très étendu.

Le suc gastrique obtenu par Richet, chez un individu opéré de gastrotomie, n'a jamais contenu moins de $0^{gr},5$ p. 1000 d'acide chlorhydrique, avec un maximum de $3^{gr},2$ et une moyenne de $1^{gr},7$.

Le *suc gastrique du grand cul-de-sac* de l'estomac, obtenu par Heidenhain, présente quelques particularités dans sa constitution : il renferme de $0^{gr},20$ à $0^{gr},85$ p. 100 de principes solides, dont $0^{gr},13$ à $0^{gr},35$ p. 100 de cendres, et une forte proportion d'acide, variant de $0^{gr},473$ à $0^{gr},80$ p. 100 ; il précipite abondamment par le tannin.

Le *suc pylorique* de Heidenhain contenait $1^{gr},65$ à $2^{gr},05$ p. 100 d'éléments solides. On a vu que ce suc, bien qu'alcalin, doit à la présence d'une forte proportion de pepsine une réelle action peptonifiante, surtout quand on l'acidule au préalable par l'acide chlorhydrique. Une expérience de Karl Bikfalvi vient à l'appui de l'hypothèse que ce suc ne constitue pas une espèce particulière, mais n'est qu'un mélange accidentel du produit des deux variétés de glandes de l'estomac. Tandis que le suc gastrique du grand cul-de-sac produit des phénomènes digestifs au bout de une heure et demie à deux heures, celui des glandes pylo-

riques reste sans action après vingt-quatre heures. L'auteur en conclut que ces dernières ne fabriquent pas de pepsine, et que, si elles jouissent néanmoins de faibles propriétés digestives, cela vient de la présence de pepsine et d'acide chlorhydrique, dont les glandes pyloriques sont pénétrées par un phénomène de simple imbibition.

5. ÉTUDE DES ÉLÉMENTS DU SUC GASTRIQUE.

A. **Acidité du suc gastrique.**

A quel acide le suc gastrique doit-il son acidité ? Le problème n'est pas encore résolu définitivement pour tous les physiologistes, malgré les nombreuses recherches expérimentales et les discussions relatives à ce sujet.

Les premiers travaux entrepris par Berzélius (1813), Chevreul (1816), Leuret et Lassaigne (1824), avaient fait conclure à la présence de l'acide lactique dans l'estomac ; mais Braconnot annonça d'abord, et Prout, après lui, en 1824, que l'acide qui existe en liberté, dans le suc gastrique, est l'acide chlorhydrique. Prout étayait son opinion sur les expériences suivantes : divisant une certaine quantité de suc gastrique en trois portions égales, il évaporait la première, calcinait le résidu et y dosait le chlore des chlorures. Il opérait de même sur la seconde partie, neutralisée au préalable par la potasse, et obtenait constamment un résultat supérieur au premier ; il expliquait cette différence par la fixation, dans le second cas, de l'acide chlorhydrique libre, volatilisé dans la première opération. Enfin un troisième dosage, conduit de la même manière sur la troisième portion de liquide, traitée cette fois par un excès de potasse, donnait encore une plus forte quantité de chlore que les deux opérations précédentes. Prout admettait que la différence entre les résultats des deux derniers dosages correspondait au chlore du chlorure d'ammonium, volatilisé dans la deuxième opération et transformé en chlorure de potassium fixe dans la troisième.

Dans son traité de la digestion (1843), Blondlot, attribuant l'acidité du suc gastrique à la présence du phosphate acide de chaux qui existe d'ailleurs en abondance dans l'estomac des chiens, souleva, à l'encontre des résultats de Prout, un certain nombre d'objections que nous devons passer en revue pour les réfuter successivement.

1° Le suc gastrique contenant des chlorures, des phosphates et des sels ammoniacaux, le phosphate ammonique avait pu, disait Blondlot, réagir sur le sel marin, dans la première opération de Prout, et donner du phosphate de soude fixe et du chlorure d'ammonium volatil ; d'où, après calcination, la quantité de chlore plus petite trouvée dans la première portion du suc gastrique. Mais s'il s'était produit réellement une perte dans cette opération, elle aurait dû se manifester aussi, dans des proportions semblables et par conséquent sensiblement égales, dans la seconde opération, faite sur un liquide *neutralisé exactement* par la potasse ; et l'excès de chlore fourni par cette opération, sur la première, ne tenait certainement pas à la perte invoquée par l'auteur.

2° Blondlot a opposé une autre remarque à Prout, à savoir que les quatre premiers cinquièmes du liquide retiré par la distillation du suc gastrique

ne contiennent pas d'acide chlorhydrique, bien que ce corps gazeux doive théoriquement se dégager avec les premières parties de la vapeur d'eau. Lehmann a montré que le fait se produisait avec de l'eau contenant la même proportion d'acide chlorhydrique que le suc gastrique ; et l'on sait aujourd'hui qu'il existe, entre l'acide chlorhydrique et l'eau, une attraction plus forte que celle qui existe d'ordinaire entre l'eau et les autres gaz ; ce qui fait que la solution très étendue de gaz chlorhydrique, distillée à 100 degrés, sous la pression 760, se concentre en perdant son excès d'eau, et donne finalement un liquide résiduaire d'une densité voisine de 1,10, contenant environ 20, 28 p. 100 de gaz chlorhydrique et correspondant peut-être à l'acide de Bineau (HCl, 8 aq.), qui ne se volatilise qu'à une température notablement supérieure à 100 degrés.

D'ailleurs, le même résultat se produit encore avec du suc gastrique neutralisé exactement, puis ramené à son acidité primitive par addition d'acide chlorhydrique ; et l'on a cru pouvoir invoquer l'action de présence des matières organiques constitutives de ce suc, pour expliquer cette rétention du gaz acide, qui formerait avec elles une véritable combinaison, comme, par exemple, une combinaison d'acide et de pepsine, analogue à l'acide sulfovinique (Washmann).

3° Suivant Blondlot, le carbonate de chaux pur et en excès n'arrive pas à saturer l'acide du suc gastrique, et ne donne d'ailleurs naissance à aucun dégagement de bulles gazeuses d'acide carbonique. Ce fait qui a aussi été observé par Schmidt, explique, d'après Blondlot, la production du phosphate acide de chaux qui constituerait bien réellement l'élément acide du suc gastrique. Melsens a réfuté cette objection en montrant que des fragments de spath d'Islande bien transparents, plongés dans du suc gastrique naturel et limpide, deviennent opaques en se couvrant d'une couche de petites bulles de gaz carbonique, qu'on peut d'ailleurs recueillir en opérant avec précaution, sous une cloche à mercure. Ils éprouvent une légère perte de poids qui s'explique très bien par la production de chlorure de calcium soluble, tandis que le phosphate acide de chaux se transformerait en phosphate neutre calcique, insoluble, qui formerait un dépôt sur le spath et en augmenterait le poids.

En 1852, Schmidt, reprenant et modifiant d'une façon très élégante la méthode analytique de Prout, semble avoir résolu la question dans le sens de la présence de l'acide chlorhydrique libre contenu réellement dans le suc gastrique.

Il précipite, à l'état de chlorure d'argent, tout le chlore de 100 centimètres cubes de suc gastrique d'animaux maintenus à la diète depuis dix-huit à vingt heures, en le traitant par un mélange d'azotate d'argent et d'acide nitrique. Il obtient ainsi un précipité exempt de matières étrangères, et qui contient tout le chlore des chlorures et de l'acide chlorhydrique. Le liquide séparé par la filtration du précipité argentique, débarrassé de l'excès de nitrate d'argent par l'acide chlorhydrique, est évaporé à sec et le résidu calciné. On dose la proportion de bases contenue dans le produit de la calcination, et l'on trouve que la quantité d'acide chlorhydrique du précipité de chlorure d'argent est constamment supérieure à celle qui serait nécessaire pour saturer toutes les bases. Il y a donc, dans le suc gastrique, un excès d'acide chlorhydrique qui doit être libre. D'autre part, si l'on dose cette quantité d'acide libre dans le suc primitif, on voit encore qu'elle est sensiblement égale à l'excès d'acide, calculé d'après la première opération.

On a opposé aux conclusions de Schmidt, la perte, par volatilisation, d'une partie des azotates, produite pendant la calcination du résidu salin, ce qui expliquerait l'insuffisance des bases. Pour éviter cette cause d'erreur, Richet dose les bases à l'état de sulfates fixes, et arrive aux mêmes résultats que Schmidt, c'est-à-dire à un excès de chlore non saturé.

Pour éviter l'action décomposante de la chaleur, Lehmann eut l'idée, dès 1858, de distiller le suc gastrique dans le vide, à froid; il obtint, dans la partie volatile une quantité d'acide chlorhydrique de 0,098 à 0,132 p. 100, tandis que le résidu fixe contenait 0,32 à 0,58 p. 100 d'acide lactique; ces expériences prouvent l'existence simultanée de l'acide chlorhydrique et de l'acide lactique libres dans le suc gastrique.

Nous devons donc admettre, comme démontrée, la présence de l'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique. On a cependant apporté, depuis, de nouveaux arguments à l'appui de cette opinion, mais aussi, nous devons l'avouer immédiatement, d'autres objections.

Quand on distille le suc gastrique d'animaux empoisonnés par le cyanure de mercure, on obtient, dans le récipient, de l'acide cyanhydrique libre qui provient, suivant Bellini, de l'action de l'acide chlorhydrique sur la substance toxique.

Si l'on fait macérer de la quinine, fraîchement précipitée de son sulfate, avec du suc gastrique, à la température de 40 à 50 degrés, et qu'on évapore le mélange à siccité, on peut extraire du résidu, au moyen du chloroforme, de la benzine ou de l'alcool amylique, du chlorhydrate de quinine. Le sel de quinine, décomposé par l'acide sulfurique et agité avec de l'éther, ne cède pas au véhicule la moindre trace d'acide lactique. De plus, il renferme une quantité d'acide chlorhydrique correspondante à 2,5 p. 1.000 de suc gastrique (Rabuteau, 1875).

Le fluorure de calcium est attaqué par le suc gastrique, et ne l'est pas par les acides organiques.

Le mélange de tartrate ferrico-potassique et de sulfocyanate de potassium, qui ne donne la coloration rouge sang du sulfocyanate ferrique qu'en présence des acides minéraux, et non pas des acides organiques, acquiert cette coloration quand on l'additionne de suc gastrique, ce qui ne peut tenir qu'à la présence de l'acide chlorhydrique libre (Reoch, 1877).

Le violet de méthylaniline, recommandé par Laborde et Debove, vire au bleu sous l'influence du suc gastrique étendu d'eau, de façon que l'acidité ne soit que de 0,5 à 1 p. 100 au maximum, alors que les acides organiques ne produisent la coloration qu'à un titre minimum de 20 p. 100 (Reichmann, 1884).

Dans les mêmes conditions, la tropéoline OO prend une coloration rouge rubis ou brun rouge; le violet de gentiane vire au bleu, et le mélange bleu d'acier de chlorure ferrique et de phénol (réactif d'Uffelmann) se décolore; ce dernier passe lentement au jaune, sous l'influence de l'acide lactique et des acides organiques (Ewald, 1885).

Lépine et Simonin recommandent le vert malachite, étendu d'eau de façon à être coloré en bleu; la solution vire au vert avec 0,1875 p. 1000 d'acide chlorhydrique, puis au jaune avec 1,5 p. 1000, tandis que l'acide lactique ne donne pas de jaune, mais seulement du vert à la proportion de 3 p. 1000 (1887).

La solution alcoolique de phloroglucine et de vanilline, chauffée avec le suc gastrique, prend une coloration rouge comme avec l'acide chlorhydrique; les acides organiques restent encore sans action (Günzburg, 1888).

Grundzach a étudié la valeur du réactif de Günzburg, pour la démonstration de la présence de l'acide chlorhydrique libre, et trouvé, comme limite de sensibilité, 0,007 p. 100; il a reconnu, en outre, que les acides lactique, acétique, formique, butyrique, ne donnent pas de coloration, et n'empêchent pas celle de l'acide chlorhydrique de se produire. Les lactates, les chlorures, les matières colorantes de la bile, l'albumine en quantité modérée, les peptones, la gélatine, ne modifient en rien la réaction de l'acide chlorhydrique.

Riegel a proposé, en 1886, l'emploi du rouge de Congo, pour reconnaître la présence de l'acide chlorhydrique dans le suc gastrique. Mais la coloration bleue que donne le réactif n'a rien de caractéristique, ainsi que l'a démontré Boas (1887); car elle se produit aussi avec l'acide lactique, l'acide butyrique et même les chlorures, les phosphates et les peptones.

Boas recommande la tropéoline OO, et opère comme suit: on étend trois ou quatre gouttes d'une solution alcoolique de ce composé sur les bords d'une petite capsule de porcelaine, et on laisse tomber, goutte à goutte, le liquide stomacal; on mélange et l'on chauffe modérément. En présence de l'acide minéral libre, il se produit des stries violettes ou rose-lilas, très nettes encore avec 1 ou 2 millièmes d'acide chlorhydrique, tandis que les acides organiques, même au titre de 1 centième, ne donnent rien de pareil.

En 1886, Cahn et de Mering ont contesté la valeur du réactif violet de méthyle, qui peut bleuir sous l'influence de sels neutres divers, en particulier des chlorures alcalins, et qui ne donne pas la réaction caractéristique de la présence de l'acide chlorhydrique dans de nombreuses conditions, par exemple, avec le suc gastrique de carcinomateux, additionné d'acide chlorhydrique. Ils ont, dès lors, proposé une méthode analytique longue, basée sur le procédé de la distillation fractionnée (1), qui leur a permis d'énoncer les conclusions suivantes :

1° Le suc gastrique de l'homme contient une quantité d'acide minéral parfaitement dosable, 1/2 heure après l'ingestion des aliments;

2° On n'y trouve que cet acide, à la suite d'une alimentation purement azotée;

3° Le régime mixte donne toujours, à côté de l'acide chlorhydrique, aussi bien chez l'homme sain que chez les malades, de notables proportions d'acide lactique de fermentation et des acides volatils;

4° Enfin, dans les cas de carcinome et de dégénérescence amyloïde, on trouve toujours de l'acide chlorhydrique.

Ewald et Boas font prendre un repas d'essai, composé de deux petits pains blancs et d'une tasse de thé vert, et employé déjà par Leube; ils extraient le suc

(1) On distille, à feu nu, 50 centimètres cubes du contenu de l'estomac jusqu'à réduction aux trois quarts, puis on ramène à 50 centimètres cubes, et on distille de nouveau; on titre les acides volatils dans le liquide distillé. Le résidu de la cornue est épuisé au moins 6 fois par 500 centimètres cubes d'éther qui enlève tout l'acide lactique; on le dose par titrage, et l'on fait de même pour l'acide chlorhydrique qui reste dans le liquide aqueux épuisé par l'éther. Les mêmes auteurs ont proposé plus tard une autre méthode plus exacte, basée sur la combinaison des acides avec la cinchonine.

gastrique au bout d'une heure et n'y trouvent, à ce moment, par les réactifs de coloration, que de l'acide chlorhydrique ; mais dans la première phase de la digestion, qui dure trente minutes environ, il n'y a que de l'acide lactique auquel vient peu à peu se mélanger l'acide minéral, provenant des glandes de l'estomac ; puis l'acide organique disparaît à son tour, et il ne reste plus que de l'acide chlorhydrique. Les auteurs cités disent qu'au bout de 120 à 150 minutes, le repas d'épreuve, complètement digéré, doit avoir disparu de l'estomac.

Stögvist (1888-1889) démontre l'existence de l'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique, en évaporant ce liquide en contact d'un excès de carbonate de baryte. Par la calcination, les sels barytiques des acides organiques se changent en carbonate, tandis que le chlorure de baryum, qui provient de l'acide libre, persiste, et peut être extrait du résidu par l'eau. L'auteur propose même un procédé de dosage volumétrique du chlorure de baryum produit, au moyen d'une solution de bichromate de potassium, additionnée d'acétate de soude et d'acide acétique pur. Il emploie comme réactif indicateur un papier imprégné de tétraméthylparaphénylènediamine qui bleuit au contact d'un excès de bichromate. Il démontre, en outre, qu'un mélange de chlorure de sodium et d'acide lactique ou de phosphates acides ne donne pas d'acide chlorhydrique libre à froid, mais seulement à chaud, comme l'avait dit Lehmann.

Enfin Boas a recommandé tout récemment (1889) le réactif suivant : 5 grammes de résorcine, plus 3 grammes de saccharose, dissous dans 100 grammes d'alcool dilué. On chauffe dans une petite capsule, à une chaleur modérée, 3 gouttes de réactif avec 5 à 6 gouttes de suc gastrique ; après évaporation, l'acide chlorhydrique produit une coloration rose ou rouge vif encore sensible à la dose de 0,05 d'acide minéral pour 1000, tandis que les acides organiques ne donnent rien. L'auteur fait observer que, comme dans le procédé à la phloroglucine vanillinée de Günzburg, la présence de matières albuminoïdes qui peuvent dissimuler l'acide chlorhydrique nuit à la sensibilité de la réaction.

La plupart des réactions de coloration que nous avons énumérées en dernier lieu démontrent plutôt, il est vrai, la présence dans le suc gastrique d'un acide minéral libre, que celle de l'acide chlorhydrique en particulier.

On a encore opposé, à cette conclusion, les faits suivants :

Quand on ajoute au suc gastrique de l'hydrocarbonate de magnésie, mélange de carbonate et d'hydrate basique, on le neutralise complètement, ce à quoi l'on n'arrive pas, ainsi qu'on l'a vu, avec le carbonate de chaux qui, cependant, sature complètement l'acide chlorhydrique libre. Cette objection ne paraît pas avoir grande valeur ; car il serait assez facile de démontrer ce que l'on peut prévoir, c'est-à-dire la présence du chlorure de magnésium dans le liquide, ce qui prouverait nettement l'existence de l'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique.

On trouve presque constamment, dans le suc gastrique des chiens, du phosphate acide de chaux, auquel nous avons vu Blondlot attribuer l'acidité du contenu stomacal. Mais la présence de ce composé n'a rien qui doive nous étonner, puisque ces animaux dévorent tous les os qui leur tombent sous les dents. Le sel acide provient évidemment de la réaction de l'acide chlorhydrique sur le phosphate tricalcique qui entre en dissolution à l'état de phosphate acide de chaux, tandis qu'une quantité équivalente d'acide haloïde disparaît à l'état de chlorure de sodium

(Lehmann). D'ailleurs Schiff a démontré qu'il suffit de supprimer, pendant cinq jours, les os de la nourriture d'un chien, pour ne plus trouver trace de phosphate acide de chaux dans l'estomac de l'animal.

On a dit enfin que le suc gastrique, ajouté à une dissolution de chlorure de calcium, n'empêche pas sa précipitation par l'oxalate d'ammonium, tandisqu'aucun précipité ne se forme plus si l'on remplace ce suc par deux millièmes d'acide chlorhydrique (Cl. Bernard et Bareswill). D'autre part, le suc gastrique ne détermine pas la saccharification partielle de l'empois d'amidon, même à 150 degrés et sous pression, comme le fait l'acide chlorhydrique très étendu (Laborde). Mais ces réactions ne réussissent pas davantage avec le suc gastrique neutralisé exactement, puis acidulé de nouveau par l'acide chlorhydrique.

Pour nous résumer, nous pouvons dire qu'il résulte des expériences de Prout, Schmidt, Bellini, Tiedemann et Gmelin, Rabuteau, etc., que le suc gastrique frais et pur, obtenu après un jeûne de plusieurs heures et à la suite d'une excitation mécanique, renferme constamment de l'acide chlorhydrique libre. Mais il n'en est plus de même du suc gastrique ancien ou de ce suc mélangé d'aliments ; et si, au lieu de prendre des animaux privés de nourriture depuis quelque temps, on opère sur des animaux en pleine digestion, le suc gastrique renferme toujours de l'acide lactique et souvent de l'acide butyrique, comme l'avaient reconnu tout d'abord Leuret et Laissaigne (1825). D'après les recherches ultérieures de Lehmann, Cl. Bernard, Bareswill, Heintz, Schmidt, Smith, etc., l'acide chlorhydrique peut même faire complètement défaut.

Lehmann a trouvé (1847) l'acide lactique dans l'estomac de chiens nourris exclusivement avec des os. Laborde (1874) l'a même envisagé comme le seul acide constant et caractéristique du suc gastrique. De son côté Szabo a vérifié que, dans certains cas pathologiques, notamment dans la dyspepsie, l'acide lactique se trouvait seul dans l'estomac, à l'exclusion de l'acide chlorhydrique. On a encore extrait, du suc gastrique, des acides volatils, acide acétique et acide butyrique, dans des cas de mauvaise digestion ; ces derniers acides sont le résultat avéré de fermentations anormales qui ne s'établissent dans l'estomac que dans certaines circonstances pathologiques. Quant à l'acide lactique qui apparaît dès que l'estomac se remplit d'aliments, il provient sans doute aussi de la transformation de certains principes de nos aliments, transformation que nous devons considérer comme normale, à cause de sa constance, mais cependant comme accessoire et secondaire, dans l'acte de la digestion stomacale.

Richet a d'ailleurs élucidé définitivement le problème en 1877, par une méthode aussi élégante qu'ingénieuse, dont le principe revient à Berthelot. Se basant sur l'insolubilité ou la très faible solubilité des acides minéraux dans l'éther, et sur la solubilité beaucoup plus grande des acides organiques, l'auteur a étudié la manière dont se comportent des solutions aqueuses de ces deux variétés d'acide, quand on les agite avec un égal volume d'éther pur. Il a trouvé que la solubilité relative des deux groupes restait la même, que l'éther n'enlevait que des traces d'acides minéraux, tandis que, avec les acides organiques, il s'établit un partage entre les deux dissolvants ; et si l'on veut distribuer également entre eux un acide déterminé, si l'on veut que chacun des dissolvants prenne exactement la moitié de l'acide, on doit faire varier les volumes relatifs des deux véhicules. Richet donne

la dénomination de *coefficient de partage*, au rapport du volume de l'éther, qui est toujours le plus grand, au volume de la solution aqueuse finale. Ainsi pour l'acide lactique de fermentation, le coefficient de partage est 10, c'est-à dire qu'une solution aqueuse de ce composé cédera exactement la moitié de son acide à 10 fois son volume d'éther ; il est de 4 pour l'acide sarco- ou paralactique ; enfin il est supérieur à 500 pour les acides minéraux.

Comment se comporte, dans ces conditions, le suc gastrique ? A l'état frais il donne un coefficient de partage de 217 ; au bout de vingt-quatre heures, ce chiffre est réduit de moitié (137), et du quart au bout de six jours (60,8) ; enfin, après trois mois, il n'est plus que de 16,9. Le premier chiffre trouvé, très élevé, montre nettement que l'acidité primitive du suc gastrique est due surtout à un acide minéral très peu soluble dans l'éther, comme l'est l'acide chlorhydrique, et qu'il ne contient qu'une quantité minime d'acide lactique ; puis, pendant l'abandon à lui-même du suc gastrique, un autre acide se forme par fermentation, évidemment de nature organique, puisqu'il abaisse progressivement le coefficient de partage, et probablement constitué par l'acide lactique. Richet a d'ailleurs montré qu'en traitant le suc gastrique frais par du lactate de baryum, ce sel est décomposé, l'acide organique est mis en liberté et le coefficient de partage, qui était primitivement de 137, tombe immédiatement à 9,9, chiffre qui correspond exactement à celui de l'acide lactique de fermentation.

L'acidité du suc gastrique s'accroît beaucoup pendant la digestion, par suite des fermentations accessoires qui donnent naissance à de l'acide lactique, aux dépens de nos aliments ; cette acidité augmente, en quelques heures, dans la proportion de 100 à 170 pendant la digestion artificielle, à 40 degrés, d'œufs mélangés de suc gastrique. Cet acide a été étudié par Richet qui, en se basant sur la quantité d'eau de cristallisation et la solubilité de son sel de zinc, et sur son coefficient de partage, très voisin de 3, a démontré qu'il était constitué par l'acide paralactique ; il a conclu, en outre, que le liquide acide que l'on retire de l'estomac paraît être formé d'un mélange de 1 d'acide lactique pour 2 à 3 parties d'un acide minéral, probablement d'acide chlorhydrique.

État de l'acide dans le suc gastrique. — Nous devons admettre, comme conséquence de la longue discussion relative aux théories proposées pour expliquer l'acidité du suc gastrique, que ce suc, tel qu'il est sécrété par les glandes pepsiques, doit son acidité exclusivement à de l'acide chlorhydrique libre.

On a dit cependant que cet acide s'y trouvait à l'état d'une combinaison spéciale, en se basant sur les faits suivants : 1° la dialyse agit différemment sur le suc gastrique naturel et sur une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, au même titre, ce dernier passant plus vite dans l'eau du vase extérieur que l'acide du suc gastrique (Richet) ; 2° au lieu de déplacer tout l'acide acétique des acétates, comme le fait normalement l'acide chlorhydrique en excès (Berthelot), l'acide du suc gastrique n'en déplace que la moitié (Richet) ; 3° le suc gastrique ne saccharifie pas l'amidon et n'intervertit pas la saccharose, comme le fait, au contraire, la solution étendue d'acide chlorhydrique.

Cette combinaison de l'acide chlorhydrique avec un autre élément du suc gastrique, existe-t-elle ? Est-il uni, par exemple, avec la pepsine, sous la forme d'acide chlorhydro-pepsique analogue à l'acide éthylsulfurique, comme l'a dit

Washmann, et l'ont répété, après lui, Schiff, Schmidt, Meissner, Wittich, ou à la leucine, comme le veut Richet? Rien n'autorise à l'admettre sérieusement, d'autant plus que la plupart des réactions invoquées à l'appui de cette hypothèse, se produisent de la même façon avec du suc gastrique naturel, exactement neutralisé par un alcali, puis ramené au degré d'acidité primitif par addition d'acide chlorhydrique.

B. Pepsine.

Soupçonné par Spallanzani, Éberle, W. Beaumont et Muller, le principe actif de la digestion stomacale des matières albuminoïdes reçut de Schwann (1836) le nom de pepsine (de πέπτω, cuire, digérer). Ce n'est qu'en 1839 que Washmann l'obtint le premier, et encore très impure. D'autres procédés d'extraction, plus perfectionnés, furent indiqués par Frérichs, Schmidt, Brücke, Diakonow, Wittich; nous allons les passer successivement en revue.

a. **Pepsine de Washmann.** — La muqueuse gastrique, séparée de la tunique musculeuse de l'estomac du porc, est dilacérée, mise en digestion pendant plusieurs heures avec de l'eau à 30 et 35 degrés, et ensuite épuisée à l'eau froide, jusqu'à commencement de décomposition putride.

Les extraits aqueux sont filtrés et précipités par le sous-acétate de plomb ; le précipité plombique, lavé à l'eau, est mis en suspension dans de l'eau distillée, puis décomposé par un courant d'hydrogène sulfuré. On jette sur filtre, et l'on obtient une solution aqueuse incolore, dans laquelle la pepsine est rentrée en dissolution ; on évapore à 35 degrés jusqu'à consistance sirupeuse, et l'on précipite par l'alcool.

Le précipité floconneux se tasse peu à peu ; on le lave à l'alcool et on le sèche à l'air et à la température ordinaire.

La pepsine de Washmann se présente sous la forme d'une masse amorphe, jaunâtre, hygroscopique, soluble dans l'eau et dans l'acide chlorhydrique. Dans ce dernier véhicule, elle donne une coloration violette, ce qui dénote la présence de matières albuminoïdes; elle doit à l'acide acétique qu'elle retient, la propriété de rougir le tournesol. Par la calcination, elle laisse un résidu assez notable de cendres, formées de carbonates et de phosphates de chaux et de soude, avec des traces d'oxyde ferrique. Malgré son peu de pureté, cette pepsine possède un pouvoir digestif considérable. Washmann a montré que, délayée dans 6000 parties d'eau acidulée, elle digère rapidement les matières albuminoïdes.

b. **Pepsine de Frérichs.** — L'auteur ajoute au suc gastrique naturel un peu d'alcool qui laisse en solution la majeure partie des peptones, et détermine la production d'un léger précipité de pepsine. Ce précipité contient de l'azote et du soufre ; il se dissout assez facilement dans l'eau. La solution qui précipite par le sublimé corrosif, l'acétate neutre de plomb, le tannin, le chlorure stanneux et, en partie seulement, par le sous-acétate de plomb, ne se trouble pas par l'ébullition et peptonifie énergiquement l'albumine, après addition d'acide chlorhydrique ou d'acide lactique. Cette solution de pepsine acidulée se conserve longtemps sans altération, tandis qu'elle se couvre de moisissures, en solution neutre, et se putréfie rapidement en solution alcaline.

c. **Pepsine de Schmidt.** — Schmidt part aussi du suc gastrique, qu'il neutralise par de l'eau de chaux et qu'il évapore à sirop, après filtration. Le résidu est précipité par l'alcool absolu qui maintient en solution le chlorure de calcium. Il redissout le précipité dans l'eau, ajoute à la liqueur du chlorure mercurique, et décompose ensuite le précipité par un courant d'hydrogène sulfuré ; il sépare, par filtration, le sulfure de mercure, concentre le liquide et obtient un résidu jaune-pâle, non hygroscopique, constitué par de la pepsine, et contenant, pour 100 parties :

$$C = 53{,}0$$
$$H = 6{,}7$$
$$Az = 17{,}8$$
$$O = 22{,}5$$

La pepsine de Schmidt est impure ; elle est mélangée de peptones et fait cailler le lait, propriété absolument étrangère à la pepsine à peu près pure.

d. **Pepsine de Brücke.** — Le procédé de préparation indiqué par Brücke, dès 1862, est celui qui permet d'obtenir la pepsine dans le plus grand état de pureté.

On sépare la muqueuse de la tunique musculeuse d'un estomac de porc, on lave à l'eau, réduit en pulpe, et met à digérer à l'étuve, à 35-38 degrés, après addition d'un grand excès de solution aqueuse d'acide phosphorique à 5 p. 100 (4 à 5 degrés Baumé). On peut aussi partir de la pulpe obtenue en raclant la muqueuse de l'estomac de porc ou d'une caillette de veau. Les cellules à pepsine des glandes gastriques se gonflent et se dissolvent par une véritable digestion qui met en liberté la pepsine, dissoute dans une solution aqueuse de peptones. Pour isoler la pepsine, on sature le liquide filtré par un lait de chaux ; le précipité de phosphate tribasique entraîne avec lui la diastase qu'il retient avec plus d'énergie que la ptyaline, de sorte qu'on peut le débarrasser de la majeure partie des peptones qui l'imprégnent, par un lavage à l'eau. On arrose le filtre avec de l'eau chargée d'acide chlorhydrique qui redissout le phosphate de chaux et la pepsine, puis on extrait celle-ci par la méthode suivante :

La solution acide de pepsine et de phosphate de chaux, qui contient encore des traces de peptones, est agitée vigoureusement, et à plusieurs reprises, avec une solution saturée de cholestérine dans quatre parties d'alcool et une d'éther. La cholestérine se précipite et retient avec elle toute la pepsine et rien que la pepsine ; on la recueille sur filtre, on lave à l'eau aiguisée d'acide acétique, puis à l'eau distillée pour enlever toute trace d'acide chlorhydrique ; le précipité mixte, très aqueux, est épuisé par l'éther exempt d'alcool, qui enlève la cholestérine et laisse une solution aqueuse de pepsine presque pure, et assez concentrée; celle-ci, additionnée d'acide chlorhydrique, jouit d'un grand pouvoir digestif. La solution aqueuse de pepsine, filtrée et évaporée dans le vide sec, laisse un résidu grisâtre, amorphe, difficilement soluble dans l'eau distillée, plus facilement dans l'eau acidulée.

Le rendement de ce procédé, déjà très long, est mauvais (Lossnitzer, 1864). Suivant A. Petit, le produit obtenu serait en outre peu actif.

e. **Pepsine de Diakonow.** — Diakonow part du suc gastrique obtenu, chez un chien à jeun et porteur d'une fistule gastrique, par des excitations mécaniques et électriques ; le liquide filtré est soumis à la dialyse, en renouvelant constamment

l'eau extérieure, jusqu'à élimination complète des acides, des sels et des peptones, ce qui exige de sept à dix jours; la pepsine reste dans le dialyseur. Krassilnikow a indiqué, en 1867, un procédé presque identique au précédent.

f. **Pepsine de Wittich.** — Le procédé que Wittich a publié, en 1869, et qui est d'une application générale à l'extraction de toutes les diastases, repose sur l'emploi de la glycérine comme agent d'extraction. On fait macérer pendant huit jours, avec de la glycérine acidulée par l'acide chlorhydrique, la muqueuse d'un estomac de porc ou de veau, réduite en pulpe. La solution glycérique, exprimée, jouit d'un fort pouvoir digestif; on en précipite la pepsine à l'aide de l'alcool fort, et on la lave à plusieurs reprises à l'alcool.

On peut recueillir le précipité sur un filtre pour le laver, et le redissoudre ensuite dans de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique à 4 ou 8 p. 1000; on obtient une solution très active qui peut être utilisée pour les expériences de digestion artificielle.

Würtz fait remarquer, à propos de l'emploi de la glycérine comme agent d'extraction, par Witticch, que la pepsine étant plus soluble dans l'eau que dans la glycérine, on obtiendra des solutions beaucoup plus chargées de pepsine et plus actives, en faisant digérer l'estomac avec de l'eau; et, pour que la macération puisse être prolongée pendant huit jours, on pourra, comme le conseille Erlenmeyer, additionner l'eau d'un peu d'acide salicylique qui retarde la putréfaction. La solution aqueuse est riche en pepsine; car elle digère énergiquement la fibrine gonflée par l'acide chlorhydrique étendu, et donne, par l'alcool, un abondant précipité, qui se redissout presque intégralement dans l'eau.

On peut ensuite purifier la solution de pepsine, par la dialyse, comme l'ont fait Diakonow, Krassilnikow et Schœffer. Le produit qui reste, après ce traitement, est peut-être encore plus pur que la pepsine de Brücke; à l'inverse de celle-ci, il ne précipite plus par le chlorure de platine.

g. **Pepsine de Schœffer.** — Schœffer fait macérer la muqueuse de l'estomac avec de l'acide chlorhydrique faible, pendant une heure, à 40 degrés, filtre le liquide, et le précipite par saturation avec du chlorure de sodium; la pepsine se sépare, mais reste mélangée d'une assez forte proportion d'acide-albumine ou de propeptones; on la recueille sur un filtre et on l'exprime.

h. **Pepsine de Petit.** — De tous les procédés qui ont été proposés, après celui de Washmann, et qui sont indiqués dans les diverses pharmacopées françaises et étrangères, un des plus simples et qui donne le ferment le plus actif, sinon le plus pur, est celui qu'a recommandé A. Petit (1881). On emploie des estomacs de porc, des caillettes de veau et de mouton, qu'on lave à grande eau et dont on sépare la muqueuse par le raclage; cette muqueuse est hachée finement et mise en macération dans quatre fois son volume d'eau distillée, additionnée de 5 p. 100 d'alcool. On agite vivement toutes les demi-heures, et même plus; on exprime et l'on filtre le liquide, après quatre heures, puis on évapore à 40 degrés dans des vases plats. Le produit obtenu, avec les estomacs de porcs, peptonifie jusqu'à 1000 fois son poids de fibrine humide, fortement exprimée.

On prépare, en Angleterre, avec la muqueuse du gésier de poulet, une variété de pepsine à laquelle on donne le nom d'*ingluvine*.

PROPRIÉTÉS DE LA PEPSINE.

La pepsine, aussi pure que possible, est un corps solide, amorphe, gris jaunâtre, de saveur fade et inodore; par la calcination, elle dégage l'odeur de corne brûlée.

Elle est soluble dans l'eau, dans la glycérine et surtout la glycérine acidulée, insoluble dans l'alcool qui la précipite de ces dernières solutions. Le contact prolongé de l'alcool fort la rend peu à peu insoluble dans l'eau, et par suite inactive; il n'en est plus de même de l'alcool étendu.

La solution aqueuse de pepsine n'est précipitée ni par l'acide azotique, ni par l'iode, ni par le sublimé corrosif, ni par le tannin; elle est précipitée par l'acétate et le sous-acétate de plomb, et par le chlorure de platine, excepté la pepsine purifiée par la dialyse et celle qu'à préparée Carl Sundberg qui a obtenu un produit très actif et ne donnant aucune des réactions de précipitation des matières albuminoïdes. D'après l'auteur, il est inadmissible que la pepsine soit de nature albuminoïde.

La pepsine n'est pas dialysable, même quand on place dans le liquide extérieur une matière albuminoïde telle que de la fibrine, ou qu'on additionne ce liquide d'un acide (Hammarsten).

La composition de la pepsine n'est pas connue; elle renferme de l'azote, bien que certains auteurs, Schiff entre autres, aient voulu la considérer comme une substance ternaire; par l'incinération, elle laisse toujours un léger résidu minéral qui, pour les variétés les plus pures, est encore d'au moins 0,05 p. 100.

Injectée en solution chlorhydrique à 1 p. 1000 dans les veines d'un animal, elle fait baisser la proportion de fibrine et rend le sang moins coagulable (Albertoni).

La pepsine en solution acidulée possède la propriété caractéristique de dissoudre les matières albuminoïdes coagulées ou non, et de les transformer en peptones.

A l'état de siccité parfaite, elle peut être portée à 100 degrés, sans perdre ses propriétés peptonifiantes; mais en présence de l'eau, elle est rapidement détruite vers 80 degrés. En solution étendue, elle est même altérée à 70 degrés, surtout par l'action longtemps continuée de cette température (Wittich); et déjà à 40 degrés elle se transformerait en *isopepsine* moins active (Finkler).

C. **Chymosine, ferment de la présure.**

La chymosine de Payen (*lab* des Allemands) est un ferment particulier, azoté, soluble, qui donne, à la présure préparée avec les caillettes de veau, la propriété de coaguler le lait. Cette présure, aujourd'hui commerciale et très employée dans les fromageries, contient en solution aqueuse, outre le ferment spécial, un peu d'acide chlorhydrique, d'acide lactique, de sel marin, de chlorure d'ammonium. Elle doit bien son action à la chymosine et non aux acides libres qu'elle renferme, car elle coagule la caséine, même quand on la neutralise exactement par un alcali (Hammarsten); mais elle agit mieux en présence des acides étendus et au contact des sels des métaux terreux.

La chymosine paraît être différente de la pepsine; en effet, elle est précipitable

par le sous-acétate de plomb et non par l'acétate neutre, ce qui permet de les séparer l'une de l'autre; elle n'est pas précipitée par le tannin. Chauffée avec de l'acide azotique, elle ne colore pas le liquide en jaune, comme les matières albuminoïdes. Le contact prolongé de l'alcool absolu et des sels de métaux alcalins, notamment le borax et le carbonate de soude, diminue son pouvoir fermentatif qui disparaît rapidement par le contact des alcalis.

La chymosine ne dialyse pas; elle n'existe en abondance que dans les estomacs des jeunes animaux en lactation, en particulier du veau et du mouton (Hammarsten). Schumburg l'a reconnue 15 fois, sur 34 estomacs d'hommes adultes, et 4 fois, sur 6 cadavres d'enfants nouveau-nés; elle paraît exister également dans le suc gastrique de poisson qui possède un pouvoir coagulant considérable (Hammarsten, Richet). L'existence de ce corps est donc un fait très général.

D'après les travaux récents de Johnson, la chymosine se retrouve dans l'estomac sain, pendant toute la durée de la digestion, mais n'existe pas dans les cas de carnicome. Quand il y a hypersécrétion de suc gastrique et qu'on épuise l'estomac, le soir, à l'aide de la pompe, on retrouve le lendemain des quantités très notables de chymosine.

Les alcalis la décomposent : c'est pour ce motif sans doute qu'on ne la trouve pas dans les fèces.

Des expériences faites sur le chien n'ont pas permis de constater la présence de la chymosine pendant la digestion.

Les quantités de chymosine et d'acide chlorhydrique, contenus dans l'estomac, sont inversement proportionnelles, c'est-à-dire que plus le suc gastrique est riche en acide, moins il renferme de ferment, surtout après élévation de température.

A côté de la chymosine, J. Boas a découvert la présence d'une matière qui contribue à sa formation, et lui a donné le nom de *chymosinogène*. Celle-ci est caractérisée par une résistance beaucoup plus grande, en présence des alcalis, que la chymosine. Les deux principes coagulent le lait, mais sans production d'acide lactique.

L'apparition de la chymosine dans les urines n'est pas un fait admis d'une manière définitive; il paraît qu'il est nécessaire d'opérer avec de grandes précautions pour arriver à un résultat positif. L'auteur a étudié la variation de la sécrétion chymosique dans diverses maladies.

Klemperer, qui s'est occupé du même sujet, a constaté que, dans toutes les affections où la présence de l'acide chlorhydrique a pu être constatée, on trouve également de la chymosine; mais cette opinion n'est pas partagée par tous les expérimentateurs (Rosenthal).

La chymosine, pas plus que la pepsine, ne constitue un principe chimique défini; car jusqu'à présent on n'a pu établir la formule ni de l'un ni de l'autre de ces composés.

D. **Sels du suc gastrique.**

Les diverses analyses que nous avons citées p. 207, donnent, comme principes minéraux constituants, des chlorures de sodium, de potassium, d'ammonium, de calcium et des phosphates de chaux et de magnésie, avec traces de fer. Les

phosphates se trouvent évidemment dissous dans le suc gastrique à l'état de sels acides, résultant de l'action sur eux de l'acide chlorhydrique libre, de sorte que l'acidité du suc gastrique doit être partagée entre ces phosphates acides (ce qui donne en partie raison à Blondlot), et une quantité d'acide chlorhydrique égale à la différence entre la quantité totale et la proportion nécessaire pour saturer les deux tiers du calcium et du magnésium des phosphates alcalino-terreux.

II. ROLE PHYSIOLOGIQUE DU SUC GASTRIQUE.

Le suc gastrique digère les matières albuminoïdes, et les transforme en peptones dialysables et assimilables; telle est, dans sa plus grande simplicité, la définition qu'on peut donner de son rôle dans l'économie animale. Il doit cette propriété à la pepsine, de telle sorte que l'étude de la digestion stomacale n'est en réalité que celle de la fonction physiologique de la pepsine.

Spallanzani étudia, le premier, l'action du suc gastrique naturel sur l'albumine coagulée; il plaçait sous son bras de petits tubes contenant le mélange et observait, à la température de l'aisselle, la dissolution plus au moins rapide du blanc d'œuf. Plus tard, W. Beaumont et Müller ont établi que le suc gastrique dissolvait et modifiait les matières albuminoïdes les plus diverses de nos aliments : gluten, caséine, albumine cuite, fibrine du sang, fibrine musculaire, caséine, etc.; mais c'est Müller qui, le premier, attribua cette action à un *ferment organique*, que Washmann découvrit en 1839, et qui fut bien étudié par Schwann.

1. SUC GASTRIQUE ARTIFICIEL.

Étant donnée la difficulté de se procurer du suc gastrique naturel, autrement que par des fistules, et sachant que la pepsine, inerte dans un milieu neutre ou alcalin, exige absolument un milieu acide pour peptonifier l'albumine, on a eu et on a encore recours, le plus souvent, pour démontrer et étudier la digestion stomacale, à des sucs gastriques artificiels.

C'est Eberle qui, le premier, fit voir que l'extrait des glandes pepsiques ou la muqueuse elle-même de l'estomac, en présence de très petites quantités d'acide chlorhydrique libre, possèdait la propriété d'opérer la digestion des matières albuminoïdes diverses, telles que blanc d'œuf cru ou cuit, caséine, viande, etc., en dehors de l'organisme et à la température de 37 degrés. Depuis lors on a pratiqué les digestions artificielles de ces substances, en les mettant au contact de liquides préparés par les procédés suivants :

1° Solution de la pepsine obtenue par l'une des méthodes décrites précédemment, dans de l'eau acidulée par de l'acide chlorhydrique ou de l'acide lactique. Dans ses essais de la valeur digestive des pepsines, Petit recommande d'employer 0gr,10 à 0gr,60 de pepsine pour 25 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 3 p. 1000. Brücke prenait de l'acide à 1 p. 1000, et Grünhagen de l'acide à 2 p. 1000.

2° Dilution dans l'eau du produit de la dessiccation, à l'air libre, de la muqueuse stomacale divisée en menus fragments.

3° Liquide obtenu en épuisant par l'eau et exprimant la muqueuse stomacale fraîche, finement hachée (Schwann, Brücke).

4° Solution aqueuse de la glycérine pepsique et acide de Wittich.

Ces divers liquides contiennent de la pepsine dans une solution acidifiée par l'acide chlorhydrique ou par l'acide lactique.

2. DÉMONSTRATION EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION DE LA PEPSINE.

Grünhagen a imaginé une expérience qui permet de démontrer, à un nombreux auditoire, l'action digestive de la pepsine. Il fait, au préalable, gonfler la fibrine du sang ou la fibrine musculaire dans de l'acide chlorhydrique à 2 millièmes, puis rapidement égoutter l'excès de liquide en plaçant la pulpe gélatiniforme obtenue sur un entonnoir. Il ajoute ensuite, au milieu de la masse, quelques gouttes de la solution glycérique de Wittich; après quelques minutes, la fibrine se dissout en passant à l'état de peptone, et sa liquéfaction se manifeste par un écoulement d'abord lent, puis de plus en plus rapide.

L'expérience est encore plus frappante si, avant de faire gonfler la fibrine, on la colore avec une solution ammoniacale de carmin (Grützner) ou une solution aqueuse de fuchsine (Ritter), et si l'on place l'un à côté de l'autre, dans une atmosphère de 30 à 40 degrés, deux entonnoirs, contenant, l'un, de la fibrine simplement gonflée et colorée, l'autre, la même fibrine additionnée de pepsine (Garnier).

3. ACTION DU SUC GASTRIQUE ARTIFICIEL SUR LES ALIMENTS.

Il dissout simplement les hydrates de carbone solubles dans l'eau, les sucres, la dextrine, la gomme, les matières pectiques, les sels alcalins et les phosphates terreux, ces derniers, grâce à la présence de l'acide chlorhydrique qui les transforme en sels acides. Sous la même influence, les sels à acides volatils sont décomposés, avec élimination de l'acide. La saccharose se transformerait en sucre interverti (Harley, Leube, Seegen) et la maltose subirait un dédoublement analogue (Duclaux).

Le suc gastrique agit surtout sur les matières albuminoïdes et leurs dérivés, à la fois comme *dissolvant* et comme *modificateur chimique*. Les matières albuminoïdes coagulées sont d'abord dissoutes et transformées en *syntonine*, ou acide-albumine, puis, par hydratation, passent à l'état de *peptones* dialysables et assimilables. Les variétés d'albumines combinées aux alcalis, naturelles ou artificielles, telles que la caséine et l'albuminate alcalin, sont d'abord coagulées par l'acide chlorhydrique et se redissolvent ensuite (Schiff, Fede, Fick).

Les matières albuminoïdes végétales se comportent comme celles d'origine animale (de Bary).

Des dérivés des matières albuminoïdes, la gélatine se dissout rapidement et ne se prend plus en gelée. Les matières gélatinigènes, telles que tendons et os, se dissolvent d'abord et se transforment ensuite en gélatine. Quant aux cartilages chondrogènes, ils se dédoublent en chondrine, analogue à la gélatine et en un sucre réducteur, mais non fermentescible, la chondroglucose (Meissner).

Les *matières complètement réfractaires* à l'action du suc gastrique artificiel sont : les tissus corné et élastique, le tissu jaune, certains cartilages, la nucléine, la mucine, les parties ligneuses des végétaux, la cellulose, sauf chez les ruminants (Hofmeister), enfin les corps insolubles dans les acides, et les corps gras.

Cependant, tout récemment, Klemperer et Scheurlen viennent de démontrer, en opérant sur un chien, auquel ils avaient ligaturé le pylore, puis aussi le cardia, après introduction préalable dans l'estomac d'un poids déterminé d'oléine, la production de 1, 2, 3 p. 100 d'acide oléique libre aux dépens du corps gras neutre. En faisant réagir les bactéries du contenu stomacal sur la graisse, ils n'obtiennent que 1/2 p. 100 au plus d'acide libre. Donc, dans les conditions normales de la digestion, la majeure partie des acides gras provenant du dédoublement des graisses serait à mettre sur le compte des produits de sécrétion de la muqueuse gastrique.

Mais ni les graisses neutres ni les acides gras de dédoublement ne sont résorbés par l'estomac (Maly).

L'action du suc gastrique sur les matières amylacées mérite d'être étudiée attentivement; le suc gastrique pur, exempt de salive, ne paraît avoir aucune action sur les féculents; il n'en est pas de même quand il est mélangé de salive. Brown-Séquard, expérimentant sur lui-même (méricysme), et Richet, à l'aide de digestions artificielles, reconnurent que la salive, mélangée au suc gastrique naturel ou à une solution légèrement acidulée, continuait à agir sur les amylacés; son action est même plus énergique que dans un milieu neutre. La salive peut et doit donc poursuivre son action, malgré son mélange dans l'estomac à la sécrétion acide de cet organe; d'ailleurs l'observation directe, sur une femme atteinte de fistule gastrique, a montré que l'empois d'amidon, mais non la fécule crue, continue dans l'estomac à se transformer en glucose (Grünewald et Schrœder).

Le suc gastrique laisse la cellulose, même jeune, inaltérée, sauf chez les ruminants (Hofmeister).

4. TRANSFORMATION DE L'ALBUMINE SOUS L'INFLUENCE DU SUC GASTRIQUE.

L'étude des transformations que subissent les matières albuminoïdes, au contact du suc gastrique, ne peut guère être séparée de celle de l'action de chacun de ses éléments essentiels, acide chlorhydrique et pepsine.

Dès qu'on eut reconnu la présence d'acides libres dans le suc gastrique, on crut d'abord que les transformations des matières albuminoïdes, sous son influence, étaient dues uniquement à l'action des acides; telle fut du moins l'opinion de Walens, puis de Tiedemann et Gmelin (1824). Bouchardat (1842) observa, le premier, l'action dissolvante de l'acide chlorhydrique sur les matières albuminoïdes coagulées, et modificatrice sur celles qui sont solubles; il admit l'identité d'action de l'acide chlorhydrique dilué et du suc gastrique, et proposa le nom d'*albuminose*, pour le résultat de cette action sur les diverses matières protéïques.

Après la découverte de la pepsine par Washmann, Miahle (1847), reprenait la théorie de Dumas qui compare, avec raison, l'action de la pepsine sur la fibrine à celle de la diastase sur l'amidon. Il annonce que le suc gastrique fait d'abord

passer les matières albuminoïdes par un état *caséïforme* intermédiaire, et donne, en fin de compte, un produit soluble qui diffère de celui qui est fourni par l'action de l'acide chlorhydrique dilué, en ce qu'il est assimilable et ne se retrouve pas dans les urines après injection dans les veines; ce produit est unique, quelles que soient les variétés d'albumine dont il provient; l'auteur le désigne également sous le nom d'*albuminose* et reconnait, comme caractère spécial de cette albuminose, sa non précipitation par les alcalis, par l'acide chlorhydrique et par l'acide azotique.

Lehmann admet complètement les idées de Miahle, mais propose le nom de *peptone*, au lieu de celui d'albuminose, pour désigner le produit final de la digestion gastrique, et émet l'opinion, adoptée par Corvisart (1854), qu'aux diverses matières albuminoïdes correspondent autant de variétés de peptones; il a donc décrit la fibrine-peptone, l'albumine-peptone, la caséine-peptone, etc. Suivant Lehmann, les diverses peptones ont sensiblement la même composition centésimale que leur substance mère. A l'analyse, elles donnent, en moyenne, 1,602 de soufre p. 1000; elles n'en diffèrent que par leurs réactions.

Pour nous résumer, nous pouvons dire que, dans l'état actuel de nos connaissances relatives à l'étude du suc gastrique, les auteurs divers admettent la production, aux dépens des substances protéiques, d'une substance intermédiaire, qui semble être due à l'action initiale de l'acide : c'est la syntonine ou acide albumine; celle-ci se transforme plus ou moins complètement en un produit final, unique au point de vue physiologique, la peptone (Miahle, Lehmann, Brücke).

Plus tard, Meissner, sans nier l'action initiale de l'acide du suc gastrique, a repris la question sous une forme nouvelle, mais en la compliquant à plaisir. Nous venons de dire que, suivant Miahle, Lehmann et Brücke, le produit final de la digestion stomacale des matières albuminoïdes était la peptone, qui reste mélangée de quantités variables de syntonine. D'après Meisner, le suc gastrique dédouble l'albumine en deux parties: l'une, assimilable, constituant le mélange de peptones α, β et γ, dont nous ne voulons pas rapporter les prétendus caractères distinctifs; l'autre, non assimilable, la parapeptone, qui peut donner la métapeptone et la dyspeptone; elle est insoluble.

La dyspeptone n'est pas homogène et ne constitue pas un véritable produit de la digestion gastrique; elle préexiste dans l'albumine mise en œuvre et, d'après Henninger, une albumine en laisse d'autant moins qu'elle a été plus parfaitement purifiée. Elle est formée en partie de nucléine phosphorée qui, on le sait, est précisément réfractaire à la digestion.

III. INFLUENCES DIVERSES SUR LA DIGESTION GASTRIQUE.

Le mode d'action du suc gastrique sur l'albumine varie beaucoup suivant diverses circonstances. Elle est sous la dépendance : 1° de la nature de la matière albuminoïde; 2° de la nature de l'acide; 3° du degré de la température; 4° de la richesse en pepsine; 5° de la richesse en albumine et en peptones; 6° de la présence d'agents chimiques divers.

1. INFLUENCE DE LA NATURE DES MATIÈRES ALBUMINOÏDES.

Les diverses matières albuminoïdes donnent des peptones également dialysables, au contact du suc gastrique naturel ou artificiel, mais avec quelques différences qui se manifestent dans la rapidité de la dissolution, et dans la proportion et la nature du résidu insoluble. Quant aux peptones, elles présentent les mêmes caractères chimiques, bien que l'analyse centésimale indique de légères différences dans leur composition, ce qui justifierait la distinction, établie entre les diverses peptones par Lehmann, distinction confirmée également par l'existence de pouvoirs rotatoires différents (Corvisart, Henninger).

1. **Albumine soluble de l'œuf, du sérum sanguin ou musculaire.** — Elle est transformée en syntonine, sans coagulation préalable, et perd même, d'après Ritter, la propriété de se coaguler par la chaleur ; d'après Meissner, le dernier effet se produirait moins vite avec le suc gastrique qu'avec l'acide chlorhydrique seul ; elle passe ensuite à l'état de peptone. Gautier dit que l'albumine crue est très difficilement digestible.

2. **Albumine coagulée.** — Le blanc d'œuf cuit se gonfle légèrement, devient translucide et presque transparent sur les bords qui s'émoussent, puis se dissout en un liquide dans lequel nagent des flocons blancs, assez abondants, de matières réfractaires à la digestion (dyspeptone de Meissner?). L'action se fait par étapes successives bien distinctes, de sorte que, à certains moments, on peut caractériser nettement, dans la liqueur, à la fois la syntonine et la peptone ; Meissner a même cru y trouver des matières extractives parmi lesquelles la créatine et l'acide lactique.

La digestibilité relative de l'albumine cuite et de l'albumine crue a été l'objet de contestations diverses (Meissner, Fick) ; elle serait uniquement sous la dépendance de la richesse du suc gastrique en acide (Wavrinski). Dans un liquide très acide, c'est le blanc d'œuf cru qui est digéré le plus vite, tandis que l'albumine cuite est plus rapidement transformée dans un liquide peu acide.

Jaworski et Gluzinski (1886) ont institué ce qu'on peut appeler un *repas d'épreuve*, pour étudier la digestion chez des individus sains, soumis à l'alimentation purement azotée de blancs d'œufs cuits durs, sans jaunes, et réduits en fragments. Après 15, 30, 45 minutes d'ingestion, ils examinent le suc gastrique qu'ils retirent de l'estomac à l'aide de la sonde ; s'il n'y a pas assez de liquide, ils introduisent dans le ventricule 100 centimètres cubes d'eau, et, au bout d'un temps déterminé, retirent dans chaque cas le même volume de liquide qu'ils soumettent à l'analyse. Pour cela, ils introduisent dans deux tubes, maintenus à 40 degrés, 25 centimètres cubes de liquide stomacal et $0^{gr},06$ de blanc d'œuf cuit ; l'un des tubes reçoit une goutte d'acide chlorhydrique, le second reste tel quel. Voici les résultats obtenus :

1° Après 15 minutes, le liquide stomacal renferme constamment de l'acide chlorhydrique, sans acide lactique ;

2° Il existe une relation entre la quantité plus ou moins grande d'acide chlorhydrique et la disparition de l'albumine qui se dissout ;

3° La sécrétion de la pepsine suit une marche à peu près parallèle à celle de

l'acide chlorhydrique, avec un maximum qui suit le maximum de production de cet acide;

4° Au début, il se forme de la syntonine et de la propeptone, et beaucoup de peptone vers la fin de la réaction;

5° La disparition du blanc d'œuf cuit, dans l'estomac, s'effectue assez rapidement.

3. **Fibrine du sang.** — A la température de 40 degrés, la fibrine lavée se gonfle énormément dans le suc gastrique, devient presque transparente, et se dissout avec une rapidité extrême; quelques minutes suffisent avec une bonne pepsine; bien que la solution présente encore, à ce moment, à peu près uniquement les réactions chimiques de la syntonine, elle s'est faite cependant beaucoup plus vite qu'avec de l'acide chlorhydrique dilué seul. Ce fait démontre l'efficacité non encore expliquée, pour cette modification préalable, de la présence de la pepsine. Puis les réactions des matières albuminoïdes disparaissent peu à peu et précisément dans l'ordre de leur sensibilité, de telle sorte que, dans les meilleures conditions, au bout de trois heures, la réaction du cyanure jaune ne donne plus aucun resultat, et la liqueur ne contient plus que des peptones solubles, avec quelques flocons de dyspeptone qu'on en sépare facilement par le filtre.

4. **Caséine.** — Dès son arrivée dans l'estomac, le lait est coagulé et cette modification de la solubilité de la caséine est due en partie à l'acide du suc gastrique, en partie à l'action du ferment de la présure. Puis le caillot caséeux et butyreux se redissout en mettant les graisses en liberté, et donne un liquide trouble qui gélatinise spontanément, se fluidifie à nouveau et se sépare enfin en deux couches: l'une tranparente, l'autre, fortement troublée par de nombreux flocons de dyspeptone qui représenterait environ 20 p. 100 de la caséine primitive, suivant Meissner.

Reichmann a observé, chez l'homme, la digestibilité plus grande du lait cuit que du lait cru, bien qu'on admette généralement l'inverse.

5. **Syntonine musculaire.** — La syntonine précipitée par la neutralisation d'une solution, dans l'acide chlorhydrique au millième, de myosine, ou tout simplement de la chair du muscle haché, se gonfle assez fortement dans le suc gastrique et devient pultacée; puis elle se dissout lentement et passe plus ou moins complètement à l'état de peptone, en donnant naissance à une matière spéciale, précipitable par le sulfate de cuivre (Meissner).

La digestion gastrique est plus rapide pour la viande crue que pour celle qui a subi la cuisson; pour la viande peu cuite que pour celle qui est rôtie; pour la viande grasse que pour la maigre; pour la chair des animaux jeunes que pour celle des vieux. La chair de poisson serait celle, de toutes les espèces animales, qui serait digérée le plus lentement.

6. **Gluten et albumines végétales.** — Le gluten, la légumine, l'albumine ordinaire, l'amandine (?) sont dissoutes si elles sont solides, restent liquides si elles ne sont pas coagulées, et se transforment rapidement en syntonine, puis en peptone, ou du moins en produits très rapprochés des dérivés de l'albumine animale; la digestion du gluten cru est surtout très rapide, et exige un liquide moins acide que l'albumine, tandis que l'acidité doit être la même pour la légumine (Cnoop-Coopmans, 1858).

7. **Hémoglobine.** — L'hémoglobine, si instable, et que les acides dédoublent si rapidement en globuline et en hématine, donne naissance, au contact du suc gastrique, aux produits de la digestion de cette globuline, c'est-à-dire à de la syntonine d'abord, puis à de la peptone que colore en brun la matière colorante nouvelle, l'hématine ; c'est la coloration que présente d'ailleurs le sang digéré dans l'estomac.

Le sang cuit est plus facilement digéré que le sang cru.

Jaworski et Korczynski (1886) ont étudié la transformation que subit le sang de bœuf introduit directement dans l'estomac.

Ils font ingérer à huit individus du sang de bœuf acidifié, au préalable, avec du suc gastrique à des doses diverses, et, d'autre part, instituent le même nombre d'expériences *in vitro*.

Les deux séries d'expériences, toutes choses égales d'ailleurs, proportion de matières employées, température et durée, donnent des résultats différents :

L'aspect du sang, retiré de l'estomac par la sonde, varie avec la quantité de suc gastrique ajouté. Après cinq minutes, le magna est brun rouge, marc de café ou encore rouge plus ou moins vif, plus tard toujours brun café. La partie filtrée du magma est rougeâtre au bout de cinq minutes, ambrée après dix, et presque incolore après quinze minutes.

La durée de la présence du magma sanguin dans l'estomac varie avec les sujets. En général au bout de une heure, on trouve des flocons brun-rouge et quelquefois après deux heures et demie. On peut même retrouver environ 1/2 centimètre cube de sang dans l'estomac, après deux heures et demie. La présence du sang constitue, dans ces conditions, un excitant pour la muqueuse et provoque la sécrétion de l'acide chlorhydrique.

Mais le pouvoir digestif du suc gastrique dans l'estomac disparaît après introduction, dans cet organe, de 15 à 20 centimètres cubes de sang. Il semble que le ferment digestif ait été précipité par le sang.

Les auteurs font remarquer, en outre, que si le contenu stomacal, mélange de sang et d'acide chlorhydrique, reste au repos pendant quelque temps, il s'y produit spontanément des cristaux d'hémine ou chlorhydrate d'hématine.

8. **Matières collagènes.** — L'osséine des os et le chondrogène des cartilages se dissolvent bien plus vite, sous l'influence du suc gastrique, que dans l'acide chlorhydrique. Les ligaments, tendons, membranes connectives et cartilages sont lentement attaqués, surtout s'ils sont crus ; et cela d'autant moins vite que le tissu est plus compacte.

La digestion des os qui se compose de deux actes distincts : digestion de l'osséine et dissolution des sels calcaires dans l'acide de suc gastrique, laisse toujours un résidu de sels minéraux que l'on retrouve dans les excréments, surtout chez le chien (*græcum album*), et exige une quantité beaucoup plus considérable de liquide, par suite de sa neutralisation par les sels de chaux.

La gélatine et la chondrine produites ne se prennent plus en gelée et subissent certainement une modification ; car elles sont absorbées dans certaines conditions, pénètrent dans le torrent circulatoire et peuvent même être partiellement excrétées par les urines (Cl. Bernard). Il se formerait une chondrine-peptone et

une gélatine-peptone (Tatarinoff). La dissolution de la chondrine serait plus lente que celle de la gélatine.

On a essayé de classer les diverses variétés de matières albuminoïdes, d'après la rapidité relative de leur digestion. A. Schmidt a indiqué l'ordre suivant de vitesse décroissante : albumine dialysée et coagulée, albumine précipitée des solutions étendues, albumine cuite de l'œuf, la caséine, enfin les autres matières albuminoïdes.

Henninger a donné la liste suivante : fibrine crue, fibrine cuite, myosine, albumine coagulée, albumine crue. Il existe, on le voit, des différences pour une même variété, suivant l'état où on la prend, naturelle ou modifiée par la chaleur.

2. INFLUENCE DE LA NATURE ET DE LA PROPORTION DE L'ACIDE.

La pepsine, complètement inactive dans un milieu neutre ou alcalin, exige absolument un dissolvant acide pour manifester son activité; de tous les acides, l'acide chlorhydrique est le plus convenable pour la digestion pepsique.

D'après Brücke, la peptonification de la fibrine est déjà très active dans un liquide qui ne contient que 0,8 p. 1000 d'acide, et atteint son maximum avec 1 p. 1000 ; une trop forte proportion d'acide l'empêche, et l'action devient très lente déjà à 7 p. 1000.

Les auteurs ne sont pas d'accord sur la quantité d'acide chlorhydrique qui fournit les meilleurs résultats : A. Meyer donne le chiffre de 2 p. 1000; A. Petit celui de 3 à 4 p. 1000. Ces chiffres sont d'ailleurs variables avec la nature de la matière albuminoïde; ainsi, pour l'albumine cuite, la proportion, d'après Brücke, devrait être de 1,7 p. 1000.

D'après Wurtz, l'acide chlorhydrique à 2,5 p. 1000 agit avec une énergie égale sur les diverses matières albuminoïdes, pourvu qu'elles soient dans un état de cohésion à peu près comparable. Sous leur aspect ordinaire, elles exigent des temps variables pour être dissoutes à poids égal ; ainsi 1000 parties de suc gastrique artificiel dissolvent, dans le même temps :

Caséine et gluten	12 à 17 parties
Albumine	10 —
Musculine	4 à 8 —
Fibrine du sang	5 —

Ce tableau n'est pas d'accord avec celui de Henninger cité précédemment.

Beaucoup d'acides peuvent remplacer l'acide chlorhydrique; mais pour obtenir une peptonification complète, il est nécessaire d'employer des proportions plus considérables de ces acides. Les acides bromhydrique et nitrique se rapprochent, comme énergie, de l'acide chlorhydrique ; ainsi une solution de pepsine à 1,5 et 2 p. 1000 d'acide azotique digère très bien la fibrine, quoique plus lentement qu'une solution à titre égal d'acide chlorhydrique. Viennent ensuite les acides sulfurique, phosphorique, lactique et formique, puis les acides tartrique, citrique, malique et oxalique, avec une énergie encore moindre, enfin les acides acétique, butyrique, valérique, etc. qui sont à peu près sans action (A. Petit,

1881), comme d'ailleurs le phosphate acide de chaux, auquel Blondlot voulait rattacher l'acidité normale du suc gastrique (Meissner).

La peptonification d'une même substance, par des quantités équivalentes d'acides, est complète dans les proportions de temps suivantes (A. Mayer, 1881) :

Acide chlorhydrique	3 à 5 heures
— azotique	3 —
— oxalique	13 —
— sulfurique	19 —

Nous avons vu précédemment qu'avec un suc gastrique à 1 et 2 p. 1000 d'acide chlorhydrique, la fibrine cuite est plus lentement peptonifiée que la fibrine crue, et que l'albumine coagulée exige, par contre, un peu moins de temps que l'albumine crue liquide. On observerait le contraire quand la proportion d'acide dépasse 3 à 4 p. 1000 (Wawrinski, 1873).

En 1887, après avoir reconnu, par des expériences *in vitro*, que l'acide chlorhydrique était le plus favorable à la peptonification, Jaworski a étudié l'influence des acides sur la digestion stomacale. Il a administré à soixante-dix sujets d'hôpital, de 100 à 500 centimètres cubes d'acide chlorhydrique au dixième, et par l'analyse des principes solubles, extraits de l'estomac au moyen de la pompe gastrique, il a reconnu que :

1° La sécrétion de la pepsine est en rapport avec la quantité d'acide administré ; si la proportion d'acide ingéré diminue, la quantité de pepsine sécrétée diminue également. Il en résulte que l'administration thérapeutique de limonade chlorhydrique a, non seulement, pour effet de parer à l'insuffisance accidentelle d'acide dans l'estomac, mais aussi de provoquer la sécrétion pepsique.

2° Les acides agissent mieux que toute autre substance, pour provoquer la sécrétion de la pepsine.

3° L'acidité du suc gastrique provoque une élimination de leucocythes, ce qui explique la présence de quantités exagérées de ces éléments dans les cas d'hypersécrétion stomacale acide.

4° Cette acidité provoque encore la régurgitation de bile et de matières alimentaires dans l'estomac, ce qui peut être la cause du séjour prolongé de ces matières dans cet organe.

5° L'acide carbonique active la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac ; de l'eau carbonatée disparaît plus facilement de l'estomac que de l'eau distillée pure. L'acide carbonique provoque donc la résorption des matières liquides dans l'estomac même.

3. INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE.

Il est facile de prévoir que la température la plus favorable à la digestion gastrique est celle du corps humain, 37 à 40 degrés environ. Les expériences de Spallanzani sont affirmatives à cet égard, et l'on vérifie facilement que le suc gastrique agit énergiquement entre 35 et 50 degrés; suivant Brücke, une température supérieure à celle de l'économie serait très favorable à la peptonification de la syntonine. Au delà de 50 degrés, la réaction se ralentit de plus en plus et

devient nulle vers 70 à 80 degrés, bien que Wittich prétende l'avoir encore constatée à 90 degrés.

Il est à remarquer que la *température propre de l'estomac* augmente de 1 degré environ, au moment de la digestion.

Finkler (1876) dit que la pepsine sèche, chauffée entre 40 et 70 degrés, s'altère et se transforme en une matière qu'il nomme *isopepsine*, et dont l'action, en solution acide, sur les matières albuminoïdes, s'arrête à la phase de la parapeptone de Meissner ou syntonine; mais l'action de l'acide dilué suffit pour expliquer la production de la syntonine, et d'ailleurs Salkowski (1880) n'a pas confirmé le résultat de Finkler.

4. INFLUENCE DE LA QUANTITÉ DE PEPSINE.

Faute de pouvoir disposer de pepsine pure, on n'a pu songer à déterminer la quantité exacte d'albumine que peut transformer le ferment soluble. Mais il est démontré que l'action de la pepsine est très grande et qu'elle peut peptonifier au moins mille fois son poids d'albumine, pourvu qu'on étende peu à peu le liquide, par des additions successives d'acide chlorhydrique dilué.

La solubilité des matières protéiques, très lente dans les liqueurs pauvres en pepsine, mais encore très appréciable à la dose de 1 de ferment pour 60.000 parties d'eau acidulée, augmente avec la quantité de pepsine, sans que, cependant, elle lui soit proportionnelle. On peut donc arriver à un maximum de vitesse digestive, correspondant à une quantité déterminée de ferment, au delà de laquelle l'action de la pepsine reste stationnaire, sans cependant décroître, si l'on ajoute de l'eau acidulée pour augmenter le volume du liquide (Brücke). La puissance digestive dépend en outre de la proportion relative d'acide et de pepsine dans le mélange (Meissner).

A mesure que la digestion avance, la pepsine perd une partie de son activité (Grützner), sans que sa proportion diminue dans le liquide (Brunn et Ebstein).

Des essais faits sur la fibrine artérielle, avec des liquides à 1 et 2 p. 1000 d'acide et des quantités croissantes de pepsine, permettent de se rendre compte de l'activité relative des liquides digestifs, suivant leur richesse en ferment (Gorup-Besanez).

Vitesse de solubilité de la fibrine dans le suc gastrique artificiel.

LIQUIDE A $\frac{1}{1000}$ HCl		LIQUIDE A $\frac{2}{1000}$ HCl	
QUANTITÉ DE PEPSINE	TEMPS NÉCESSAIRE à la digestion	QUANTITÉ DE PEPSINE	TEMPS NÉCESSAIRE à la digestion
n	45 minutes	n	45 minutes
$2n$	30 —	$2n$	20 —
$4n$	20 —	$4n$	15 —
$8n$	20 —	$8n$	10 —

Chose curieuse, dans ces deux séries d'expériences, la plus grande vitesse de digestion correspond aux liquides qui contiennent le moins de pepsine.

5. INFLUENCE DE LA RICHESSE EN PEPTONES.

La vitesse de solubilité des matières albuminoïdes coagulées, dans le suc gastrique, diminue à mesure que la digestion avance, non pas seulement par suite d'un affaiblissement dans l'activité propre de la pepsine, mais aussi, et surtout, à cause des modifications de densité du milieu aqueux.

Une trop grande concentration du liquide digestif peut tenir soit à la présence de l'albumine soluble digestible, soit plutôt à la production de peptones ; et quand la digestion s'arrête dans un milieu trop dense, trop riche en ces substances, elle peut très bien reprendre et continuer après addition d'une certaine quantité d'eau (Schiff), mieux encore d'eau acidulée. Cependant, au delà d'une certaine limite, la réaction finit par s'éteindre, comme l'a constaté Schiff, en employant des quantités considérables de fibrine (3 kilogrammes).

Ce n'est là, d'ailleurs, qu'un cas particulier du mode d'action commun à toutes les zymases.

6. INFLUENCE D'AGENTS CHIMIQUES DIVERS.

L'*alcool* retarde la digestion pepsique, mais seulement à la dose minima de 4 p. 100 ; dans un liquide contenant 8 p. 100 d'alcool, la peptonification marche encore et se complète, pourvu qu'on emploie un excès de pepsine (A. Petit). Le vin et la bière agissent dans le même sens, et leur action est plus énergique que celle qui revient à leur titre alcoolique; ce qui démontre l'influence nuisible de certains de leurs éléments constituants autres que l'alcool. Cependant, dans l'estomac en état d'intégrité physiologique, cette action nuisible se fait bien moins sentir, probablement à cause de l'absorption rapide de l'alcool et de ces diverses subtances (Buchner, 1881).

Gluzinski a repris, en 1886, l'étude de l'action de l'alcool sur la digestion gastrique ; il fait ingérer à ses sujets du blanc d'œuf délayé dans un peu d'eau, puis de l'alcool à la dose de 25, 50, 75 p. 100, retire au bout d'un certain temps le liquide, au moyen de la sonde stomacale, et l'examine au point de vue des modifications de l'albumine.

Avec de l'alcool à 75 p. 100, la digestion est toujours ralentie, tandis qu'il n'en est plus de même avec l'alcool à 25 p. 100. Dans ce dernier cas, l'auteur a constaté que : 1° l'alcool disparaît rapidement de l'estomac ; 2° l'alcool passe tel quel dans la circulation, sans transformation préalable en aldéhyde ; 3° quand le liquide digestif entraîné contient encore de l'alcool, il y a ralentissement dans la digestion des matières albuminoïdes, tandis qu'au cas contraire, en l'absence d'alcool, il se produit une hypersécrétion acide. On peut donc en conclure qu'à faible dose, l'alcool peut avoir une heureuse influence sur la digestion.

Les *alcalis* caustiques et carbonatés paralysent d'abord l'action de la pepsine, puis détruisent rapidement le ferment ; cette action destructive est complète en quinze minutes, avec une solution de carbonate de soude au centième.

La plupart des *sels neutres alcalins* retardent la peptonification, à dose un peu forte; une quantité de 4 à 8 grammes de borax, pour 1 gramme de fibrine empêche toute transformation. Le chlorure de sodium à 5 p. 100 accélérerait la réaction (Wolberg), ce que conteste Schmidt, en attribuant au sel une action inverse (1876).

Reichmann a trouvé (1887) que le *chlorure de sodium*, introduit dans l'estomac, exerce la même action nuisible que d'autres sels alcalins, neutres au tournesol. Sous leur influence, se manifeste une hypersécrétion des matières albuminoïdes et muqueuses des glandes stomacales, à réaction alcaline, dont le mélange aux liquides contenus dans le ventricule vient diminuer et même annihiler l'action du suc gastrique libre.

Les *sels métalliques*, ceux de plomb, d'argent, de mercure et en général de tous les métaux lourds qui précipitent le suc gastrique, en réagissant soit sur l'acide chlorhydrique, soit sur les matières de nature albuminoïde qu'il renferme, déterminent toujours un entraînement mécanique de la pepsine, peu favorable à la peptonification qu'ils peuvent complètement empêcher. A petite dose les *sels de fer* n'ont pas d'action nuisible.

La présence dans l'estomac d'une quantité, même très faible, de *bile* agit dans le même sens que l'addition des sels des métaux lourds. Sous l'influence de l'acide chlorhydrique, les sels biliaires se décomposent et les acides glycocholique et taurocholique insolubles, mis en liberté, se précipitent, entraînant encore avec eux la pepsine, en même temps que l'acidité du contenu de l'estomac diminue plus ou moins, suivant la quantité de bile qui y a reflué (Burckart, Maly). Un lavage à l'eau enlève le ferment au précipité mixte d'acides biliaires et de pepsine.

Chittenden et Cummins ont vérifié expérimentalement que l'addition de 1 p. 100 de bile, à une digestion gastrique, en diminue l'activité, et que 20 p. 100 l'arrêtent complètement. Ils ont observé le même effet pour l'acide taurocholique et ses sels, tandis que l'acide glycocholique et les glycocholates sont sans action nuisible.

L'action nocive de la bile sur les phénomènes digestifs a été contestée par Ruggero Odi (1887) qui a introduit ce liquide dans l'estomac d'un chien, en pratiquant une fistule vésico-stomacale, et n'a observé aucun trouble de la digestion.

Certains *alcaloïdes*, la strychnine, la morphine, la narcotine, la digitaline, la vératrine retardent la digestion, tandis que la quinine l'accélère (Wolberg).

A très faible dose, les *antiseptiques* divers, acide cyanhydrique, arsénieux phénique et salicylique, le chloroforme, l'éther sont sans action sensible ; en quantité plus forte, ils retardent l'activité gastrique.

Enfin les *épices*, telles que le poivre, le piment, l'anis, la cannelle, et en général les substances dites carminatives, employées à doses modérées, favorisent la sécrétion du suc gastrique et par conséquent la digestion.

Cette influence des épices sur la puissance digestive du suc gastrique a été étudiée à nouveau par Tschelzow qui opère de deux manières : 1° *in vitro* ; il prélève par une fistule gastrique une certaine quantité de suc, l'introduit dans des tubes à essais, chauffés à l'étuve, à 38 et 40 degrés, pendant vingt-quatre heures, après addition d'un fragment d'albumine qui est pesé avant et après l'ex-

périence ; l'auteur fait deux essais comparatifs : l'un, avec ; l'autre, sans épices ; 2° *en nature;* on introduit le fragment d'albumine dans l'estomac, avec ou sans épices, et l'on examine au bout d'un certain temps ce qu'il est advenu du fragment de blanc d'œuf. Tschelzow a trouvé ainsi que le *poivre* n'a pas d'action sur la dissolution de l'albumine; la *moutarde* en poudre, à petite dose, reste indifférente, à forte dose elle trouble la digestion ; l'*aïl*, à faible dose, est encore indifférent ; en forte proportion, il trouble également la digestion.

Tschelzow a observé également, au point de vue de la quantité de suc sécrété sous l'influence des épices, chez des chiens porteurs de fistules gastriques, une augmentation sensible avec le *poivre*, très faible avec la *moutarde* en poudre ; avec l'*aïl*, il se manifeste plutôt une diminution, qui peut aller jusqu'à l'arrêt de la sécrétion.

Klikowitsch a recherché (1886) l'action de certains *médicaments* sur la digestion artificielle. L'auteur se sert d'un suc gastrique contenant, pour 1 litre d'eau, 1 gramme de pepsine et 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique, et maintenu pendant une journée à la température de 15 degrés, et comme matière albuminoïde, du blanc d'œuf ou du plasma sanguin coagulé par un acide, lavé et desséché. Il introduit, dans 450 centimètres cubes de liquide, 20 ou 40 grammes d'albumine, puis abandonne le mélange à l'étuve chauffée à 40 et 41 degrés, pendant quatre à six heures ; il neutralise ensuite l'acide chlorhydrique, pour terminer l'opération, ajoute de l'acide nitrique et fait bouillir ; on détermine ensuite directement la quantité de peptones et d'hémialbuminose par le pouvoir rotatoire du liquide, au lieu de doser l'albumine dissoute par différence de poids, comme on le fait habituellement.

Les substances médicamenteuses ont été ajoutées au début des digestions artificielles. Voici les résultats obtenus :

1° Avec l'*alcool* à 10 p. 100 et au delà, la digestion s'arrête ; à 5 p. 100, l'influence est presque nulle, contrairement à ce qu'affirme Kretschy.

2° L'*antipyrine*, à la dose de 2 grammes à 2gr,50, n'a pas d'action ; des doses plus élevées arrêtent la digestion.

3° Le *bromure* et l'*iodure de potassium*, à la dose de 0gr,5, n'ont pas d'influence; 1 gramme à 2 grammes de sel diminuent l'activité de la digestion, plus sensiblement pour l'iodure que pour le bromure.

4° Les *sels de fer* à acides organiques n'ont pas d'influence.

5° Le *fer métallique* en poudre et ses sels à acides minéraux retardent un peu la fermentation.

6° Le *calomel* (dose de 0gr,3 à 1 gramme) la ralentit un peu ; le *salicylate de soude* (2gr,5 à 2 grammes) agit encore dans le même sens, mais plus fortement.

7° L'*arsénite de soude* (dose de 0gr,05 à 0gr,01), le *chloral hydraté* (au-dessous de 1 gramme) et les *chlorures alcalins de potassium et de sodium*, en petites quantités, sont sans action ; mais à plus forte dose, le chloral accélère la digestion (au-dessus de 1 gramme), tandis que les chlorures alcalins (forte proportion) l'arrêtent complètement.

IV. THÉORIE DE LA DIGESTION STOMACALE.

Le rôle précis de la pepsine, dans la fermentation gastrique des matières albuminoïdes n'est pas encore connu avec certitude. Se basant sur la nécessité absolue de la présence de ce corps, pour obtenir la peptonification de l'albumine et sur celle d'un milieu acide, Schmidt a imaginé l'existence d'une combinaison entre l'acide chlorhydrique et la pepsine, l'*acide chlorhydro-pepsique*, qui se porterait sur la substance protéique, laquelle, fixant l'acide, se transformerait en peptone, de sorte que la pepsine, mise en liberté, se combinerait avec une nouvelle portion d'acide et poursuivrait indéfiniment son action. En somme, la pepsine serait un intermédiaire entre l'acide et l'albumine qu'elle porterait incessamment de l'un à l'autre; et, comme le dit Kühne, elle jouerait le même rôle que l'oxyde d'azote dans la préparation de l'acide sulfurique. Cette théorie, qui n'est en réalité basée que sur des hypothèses, concorde cependant avec ce fait que la pepsine peut transformer des quantités considérables, sinon illimitées, de matières albuminoïdes, et que, quand son action est annihilée par la présence d'une proportion trop considérable de peptones, elle reprend généralement son énergie après l'addition d'une quantité suffisante d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique.

Wittich a admis aussi une combinaison instable d'acide chlorhydrique et de pepsine, et a attribué à la fibrine la propriété d'éliminer la pepsine de cette combinaison.

Wurtz a fait faire un pas important à la question. Ayant remarqué que la fibrine plongée dans une dissolution de papaïne s'emparait de celle-ci au point que des lavages à l'eau ne l'enlevaient plus, et que cette fibrine papaïnée abandonnée à 40 degrés avec de l'*eau pure* se transformait rapidement en peptone, tandis que la papaïne mise en liberté pouvait agir sur une nouvelle quantité de matière albuminoïde, il reprit l'expérience, mais cette fois avec de la pepsine. La fibrine absorba encore la pepsine qu'elle ne céda pas à l'eau, pas plus d'ailleurs qu'à la glycérine. La production de cette combinaison stable de fibrine, pour ainsi dire *teinte* de ferment, comme elle pourrait l'être par du carmin ou de la fuchsine, avait déjà été entrevue par Wittich ; mais c'est à Wurtz que revient le mérite d'en avoir montré l'importance, au point de vue de la théorie de l'action des ferments solubles.

Au contact de l'acide chlorhydrique à 1 ou 2 millièmes et à 40 degrés, la fibrine, imprégnée de pepsine, se gonfle énormément, devient presque transparente et se dissout beaucoup plus vite que dans l'acide dilué seul. En quelques minutes, la solution se produit, avec une bonne pepsine; et l'on obtient tout d'abord, comme avec l'acide chlorhydrique, de la syntonine qui garde encore les réactions des matières albuminoïdes et en particulier la précipitation par l'acide nitrique, le cyanure jaune et le chlorure de sodium. Mais, si l'on prolonge l'action au bout de trois ou quatre heures, ces caractères disparaissent, et précisément, comme le fait remarquer Henninger, dans l'ordre de leur sensibilité. Il se forme des produits intermédiaires, dont l'existence est passagère ; ce sont les *propeptones* de Schmidt et Mülheim, l'*hémialbuminose* de Kühne et Salkowski, qui donnent

encore des précipités par l'acide nitrique ou par l'acide acétique et le chlorure de sodium, mais précipités solubles à chaud, se reproduisant par le refroidissement. Enfin on obtient des peptones que ne précipitent plus les réactifs précités, peptones dialysables qui peuvent passer à travers les parois du tube digestif pour pénétrer dans le torrent circulatoire.

Que sont ces peptones par rapport aux matières albuminoïdes qui leur ont donné naissance? Par quel processus chimique intime dérivent-elles les unes des autres? Suivant Lehmann, les peptones sont des isomères des substances protéiques dont elles proviennent; pour Herth, celles-ci sont les polymères des peptones, en lesquelles elles se résolvent, comme l'acide cyanurique se résout en trois molécules d'acide cyanique sous l'influence de la chaleur.

Comparons entre elles les analyses centésimales de peptones pures et des albumines correspondantes, consignées dans le tableau suivant :

ÉLÉMENTS	ALBUMINE	PEPTONE D'ALBUMINE			FIBRINE	PEPTONE DE FIBRINE			CASÉINE	PEPTONE de caséine
Carbone. . . .	52,57	52,31	52,26	52,26	52,51	51,40	51,58	51,29	53,50	52,13
Hydrogène . .	7,16	7,05	7,01	7,05	6,98	6,95	7,02	7,08	7,05	6,98
Azote	16,06	16,38	»	16,72	17,34	17,13	16,66	»	15,77	16,14
Cendres. . . .	»	0,58	»	1,00	»	0,13	»	»	»	1,15
	(Schützenberger)	(Henninger)		(Herth)	(Maly)	(Maly)	(Henninger)		(Dumas et Cahours)	(Henninger)

Les chiffres relatifs aux peptones montrent de légères divergences pour ces différents corps, et rendent plausible l'opinion de Lehmann qu'à chaque albumine correspond une peptone de composition particulière, ce que confirme d'ailleurs leur pouvoir rotatoire différent. Mais, et cela nous intéresse surtout maintenant, de la comparaison de ces analyses, il ressort nettement que les matières albuminoïdes renferment plus d'azote et de carbone et moins d'oxygène que les peptones qui en dérivent. *Ces dernières paraissent* avoir fixé une certaine quantité d'eau et *n'être que des produits d'hydratation des matières albuminoïdes.*

Cette conclusion est appuyée d'ailleurs par des considérations nouvelles :

1° Danilewski a fait l'observation que le poids des peptones (pancréatiques) diffère de celui de l'albumine de 5 à 7 p. 100 en plus (1880).

2° Henninger a réussi à deshydrater la peptone de fibrine sèche, en la chauffant simplement à 160 degrés, ou en la traitant par l'anhydride acétique à la température de 80 degrés. Il a obtenu une matière soluble dans l'eau, coagulable par la chaleur, précipitable par l'acide nitrique, par le cyanure jaune et l'acide acétique, par les sels métalliques, etc., présentant en d'autres termes les propriétés, non plus des peptones, mais celles de l'albumine ou de la syntonine (1878).

3° Hofmeister a deshydraté et transformé les peptones en matières albuminoïdes, en les chauffant à sec à 160 degrés, et Pœhl a montré que ce résultat pouvait être obtenu plus simplement, par le contact prolongé de l'alcool bouillant et de certains sels neutres, chlorure ou sulfate de sodium par exemple (1883).

4° La chaleur de combustion de la peptone (4.876 à 5.334 calories, grammes,

degrés) est inférieure de 16 à 18 p. 100 à celle des albuminoïdes (5.800 calories), nouvelle preuve que le passage de l'état de matière albuminoïde ordinaire à celui de peptone dégage de la chaleur, comme tous les phénomènes d'hydratation (Danilewski, 1881).

5° Un grand nombre de réactifs chimiques, et généralement ceux qui produisent des hydratations, transforment les albuminoïdes en peptones. L'action de l'eau, très lente à 100 degrés, est très manifeste à 120 degrés, et accélérée par l'addition de quelques millièmes d'acide chlorhydrique ou sulfurique ; ces acides agissent du reste déjà à 40 degrés, par un contact très prolongé.

6° Enfin les peptones peuvent s'unir à la fois aux acides et aux bases, ce qui les rapproche des acides amidés. Certains de ceux-ci, tels que la leucine et la tyrosine, ont été signalés dans les produits de l'action prolongée de suc gastrique sur les matières albuminoïdes, et en dérivent par un procédé de dédoublement, après hydratation. Les peptones peuvent donc être considérées comme le premier degré de cette hydratation, effectuée simultanément par l'acide et le ferment du suc gastrique, hydratation qui, devenant plus complète avec le temps, donnerait lieu aux phénomènes de dédoublement étudiés par M. Schützenberger (Wurtz). Cette théorie est confirmée par l'identité, très probable, de l'hémialbumine de Schützenberger et de l'albumine-peptone (Henninger).

Nous pouvons donc admettre, comme démontrée, la transformation des albuminoïdes en peptones, par un phénomène d'hydratation qui fait rentrer la pepsine dans la catégorie des diastases ou zymazes qui ont toutes le même rôle essentiel. Or, la plupart de ces diastases, sinon toutes, peuvent être remplacées par certains agents chimiques, par les acides étendus principalement ; et de même que le passage de l'amidon à la glucose, sous l'influence de l'acide sulfurique dilué, peut être attribué à la production initiale d'un éther sulfoconjugué de l'amidon que l'eau dédouble ensuite en glucose avec régénération de l'acide, de même aussi l'on peut admettre que les diastases de la salive, de l'orge germé et du pancréas forment une combinaison momentanée avec la matière amylacée, que la pepsine du suc gastrique s'unit avec la matière albuminoïde en une sorte d'éther (fibrine teinte par la pepsine de Wurtz), que l'eau, aidée par certaines conditions de milieu accessoires mais nécessaires, dédouble avec production d'une substance finale nouvelle, la maltose, la peptone, et régénération de la diastase, ptyaline, pepsine (Wurtz).

Dans un travail très important, Kühne et Chittenden ont donné, du mécanisme de la peptonification, une théorie différente de celle que nous avons admise jusqu'à présent, théorie qui paraît renouvelée de Meissner, mais n'en conduit pas moins à la conclusion formulée précédemment, à savoir que les peptones sont des produits d'hydratation des albuminoïdes. Au lieu de considérer la transformation des albuminoïdes en peptones comme constituée par une série d'*hydratations simples*, les auteurs admettent un *dédoublement* initial de la molécule albuminoïde en deux parties égales, mais inégalement influencées par les hydratations subséquentes, l'une, l'*hémialbumose*, facilement transformée par la pepsine en *hémipeptone* ; l'autre, l'*antialbumose*, très lentement attaquée par le ferment gastrique et transformée en *antipeptone*. La peptone ordinaire, que nous connaissions seule jusqu'à présent, serait un mélange de deux peptones *anti* et

hémi. La proportion de carbone de l'hémialbumose serait de 2 p. 100 inférieure à celle de la matière albuminoïde primitive, et celle de l'hémipeptone de 3 p. 100, d'où une augmentation inverse dans la proportion d'hydrogène conduisant à la conclusion formulée plus haut. L'hémialbumose paraît identique à la propeptone de Mulheim-Schmidt.

V. DURÉE DU SÉJOUR DES ALIMENTS DANS L'ESTOMAC.

La durée du séjour des aliments dans l'estomac est des plus variables. Ce sont les liquides qui y séjournent le moins longtemps ; ils paraissent suivre la petite courbure de l'estomac sans se mélanger aux aliments, pour se rendre directement dans l'intestin. Dans un cas de fistule duodénale, le lait non caillé se montrait à l'orifice de la fistule quelques minutes après son ingestion.

Les aliments solides restent plus longtemps dans l'estomac. Mais ici les différences sont considérables; et alors que quelques-uns passent dans l'intestin après 15 ou 20 minutes, ayant à peine eu le temps de subir l'action du suc gastrique, d'autres y séjournent plusieurs heures. Il résulte des recherches de W. Beaumont, sur le Canadien Saint-Martin, de Bidder et Schmidt, sur une femme atteinte de fistule gastrique, de Gosse, sur lui-même (méricysme), que, pour un seul aliment, se manifestent des différences individuelles tellement grandes, qu'il est impossible de donner des chiffres positifs, relativement à la digestibilité stomacale des divers aliments.

Ainsi, dans le cas de fistule duodénale observée par Busch chez une femme, et dont on aura à reparler à propos de la digestion intestinale, les aliments tels que pain, viande, œufs, du repas du matin, apparaissaient à l'orifice de la fistule déjà 15 à 30 minutes après leur ingestion.

Tout ce que l'on peut dire, c'est qu'en général, au bout de 4 à 5 heures, la digestion stomacale est terminée et l'estomac vide.

VI. VARIATIONS DE COMPOSITION DU SUC GASTRIQUE DANS L'ESPÈCE HUMAINE ET DANS LA SÉRIE ANIMALE.

Le suc gastrique des mammifères a une composition très voisine de celui de l'homme; mais chez les carnivores, il serait plus riche en pepsine et en acide chlorhydrique que chez l'homme et les herbivores.

Dans l'espèce humaine, la muqueuse de l'estomac contient de la pepsine vers le quatrième mois de la vie fœtale, tandis que l'acide chlorhydrique n'apparaît souvent que plus tard. Hammarsten, Schmidt et Zweifel ont affirmé que l'estomac du nouveau-né contenait un liquide digestif; ce dernier a constaté que la muqueuse de l'estomac du nouveau-né avait une réaction acide, et opérait la transformation des matières albuminoïdes en peptones, après l'addition d'un peu d'acide chlorhydrique.

Les expériences de Unge (1872), Hammarsten (1875), Wolffhügel (1876) et Lan-

gendorff (1879) semblent démontrer que la muqueuse gastrique de certains animaux, chien, chat, lapin, mouton, ne contiendrait pas de pepsine, pendant la vie intra-utérine, ni chez l'animal nouveau-né.

Hammarsten et Wolffhügel n'ont trouvé de pepsine dans l'estomac du jeune chien qu'à partir de la deuxième semaine après la naissance; elle atteint la normale quinze jours plus tard, tandis que l'acide chlorhydrique et le ferment de la présure apparaîtraient plus tôt. Le même phénomène existe pour les jeunes chats et les lapins, d'après Zweifel et Wolffhügel; chez cez animaux, l'acide apparaît cependant un peu plus tôt que chez les chiens. L'estomac du veau contient déjà des liquides digestifs dès le troisième mois de la vie fœtale (Moriggia).

Chez les nouveaux-nés du porc, du bœuf et du rat, la pepsine est abondante dans l'estomac; elle existe même, chez l'embryon, à partir d'un certain moment de la gestation.

La pepsine existe dans le suc gastrique de tous les vertébrés, en quantité très variable, il est vrai; mais rien ne démontre qu'elle soit identique chez les divers animaux. Le contraire paraît même probable, si l'on compare les températures auxquelles peut agir la pepsine de ces divers animaux. Chez les mammifères, le ferment atteint son maximum d'activité entre 40 et 50 degrés, tandis qu'au-dessous de 10 degrés la digestion est nulle.

Chez un grand nombre de poissons (brochet, truite, roussette, raie, baudroie, etc.), et chez les batraciens (grenouilles), animaux à température variable, la pepsine agit encore à 0 degré. Fick et Murisier ont obtenu, par la macération de la muqueuse stomacale des grenouilles, des brochets et des truites, avec de l'acide chlorhydrique étendu à 0,5 p. 100, un suc gastrique artificiel qui dissout, même à 0 degré, l'albumine coagulée. Mais les différences se manifestent dès qu'on étudie l'influence d'une élévation de température sur l'énergie du pouvoir digestif; chez le brochet, l'action du suc gastrique augmente jusqu'à 20 degrés et diminue aux températures supérieures (Hoppe-Seyler); chez la roussette, l'augmentation se manifeste depuis les plus basses températures jusqu'à 40 degrés.

Le suc gastrique des poissons est extrêmement riche en acide chlorhydrique, dont il contient en moyenne 10 p. 1000 (Murisier, H. Seyler, Richet, Mourrut).

Le liquide spumeux que sécrètent les escargots, et auquel on a donné le nom de salive, est très acide, et renferme de l'acide sulfurique libre, comme le témoignent les analyses, faites par Lucas et Panceri, du liquide sécrété par le *Dolium galea*.

Analyse du liquide du Dolium galea.

ÉLÉMENTS	I	II
Acide sulfurique libre.	3,42	3,30
— combiné	0,20	0,15
Acide chlorhydrique combiné . . .	0,58	0,60
Matières minérales et organiques. .	1,08	2,35
Eau	94,72	93,60
Total.	100,00	100,00

D'autres mollusques sécrètent avec abondance un liquide analogue qui provient d'une glande spéciale, relativement volumineuse. Le rôle physiologique de ce liquide est encore inconnu; il ne renferme pas de pepsine et ne peut donc être assimilé au suc gastrique.

Chez les invertébrés, on connaît diverses classes animales chez lesquelles on a signalé des ferments pepsiques ou du moins digérant les matières albuminoïdes en solution acide; c'est le cas des insectes, crustacés (écrevisses, homards), céphalopodes, limaces, actinies, méduses, etc.; mais on n'a démontré aucunement que cette digestion pepsique jouait un rôle sérieux dans la nutrition de ces divers animaux (Richet, *Du suc gastrique*, 1878).

VII. FONCTIONS DIGESTIVES CHEZ LES VÉGÉTAUX.

Darwin et Hooker ont appelé l'attention des physiologistes sur la faculté que possèdaient certaines plantes d'attirer, de saisir et de digérer les insectes. Ces plantes, des genres *Drosera*, *Darlingtonia*, *Nepenthes* et *Sarracenia*, sont pourvues d'organes en forme d'urnes, capables de saisir l'animal et de le digérer; le fond de la cavité de l'urne est garni d'un nombre considérable de glandes pépsinifères qui, sous l'influence de l'excitation due à la présence de l'insecte dans l'urne, sécrètent un liquide acide contenant de la pepsine, et pouvant digérer, ainsi que l'ont démontré Gorup-Besanez et Will (1876), la fibrine, l'albumine cuite, la viande crue, avec le concours d'une trace d'acide chlorhydrique.

Contrairement aux résultats obtenus par les auteurs que nous venons de citer, Hoppe-Seyler n'a pu trouver de ferment pepsique dans le *Drosera rotundifolia*. Gorup-Besanez et Will ont retiré une véritable pepsine du suc des urnes des *Nepenthes phyllamphora* et *gracilis*. Ils auraient trouvé, dans le liquide du *Drosera*, comme acide libre, de l'acide formique, peut-être accompagné d'acides propionique et butyrique, et fait la curieuse remarque que l'acide chlorhydrique à 2 p. 1000, ajouté au suc des *nepenthes*, est moins actif, pour favoriser la digestion de l'albumine, que l'acide formique et même que les acides malique et citrique (1874-1876).

Ajoutons encore que des ferments peptogènes ont été rencontrés ailleurs dans le règne végétal.

Citons d'abord la *papaïne*, principe actif du suc de *Carica papaya*, découvert et étudié par Wurtz et Bouchut, et devenu d'un emploi journalier dans la thérapeutique des affections de l'estomac.

Gorup-Besanez a extrait, au moyen de la glycérine, des graines de chanvre, de lin, de vesce, d'orge germée, un ferment qui saccharifie l'amidon, et un autre qui peptonifie la fibrine avec le concours des acides (1874-1875); mais Krauch a contesté plus récemment (1882) la valeur de la réaction sur laquelle Gorup-Besanez a étayé ses conclusions.

Krukenberg a également extrait par la glycérine, du plasmodium crémeux des myxomycètes, un ferment qui digère la fibrine cuite à 40 degrés, en présence d'acide chlorhydrique, mais qui se distingue de la véritable pepsine en ce qu'il est détruit par une solution d'acide oxalique à 3 ou 4 p. 100 (1879).

Enfin Marcano (1888) a reconnu au tissu d'agave, exprimé à la presse, la propriété de peptonifier énergiquement la viande, ce qui doit être encore attribué à la présence d'un ferment soluble spécial, analogue à ceux dont nous venons de parler.

VIII. FORMATION DU SUC GASTRIQUE.

La présence, dans le suc gastrique, de deux éléments normaux, l'un minéral, l'acide chlorhydrique qui n'existe nulle part ailleurs en liberté dans l'économie, l'autre organique, la pepsine qui ne se trouve pas dans le sang, démontre suffisamment que ce liquide est un produit de sécrétion, fabriqué de toutes pièces dans les glandes à suc gastrique de la muqueuse stomacale, aux dépens des matériaux nutritifs qu'elles puisent dans le lacis capillaire sanguin qui les entoure.

1. **Etat naturel de la pepsine.**

Cette substance neutre existe en abondance dans les cellules des glandes à suc gastrique (Frérichs, Brücke, Heidenhain). Mais si l'on ne peut nier sa production dans l'intérieur de ces glandes, on ne connaît pas encore le mécanisme intime de sa formation, les réactions chimiques qui lui donnent naissance. Il est démontré que la pepsine peut être extraite plus facilement et en plus grande quantité, de la muqueuse stomacale, par de l'eau acidulée que par l'eau distillée (Brücke, Meissner), et que, par suite, la réaction naturellement acide du suc gastrique est éminemment favorable au passage du ferment, des cellules qui le fabriquent, dans le liquide d'excrétion glandulaire.

La pepsine est certainement élaborée dans les grosses cellules granuleuses qui remplissent les culs-de-sac des glandes, dont la réaction est alcaline au tournesol; tandis que la réaction acide, essentiellement et primitivement superficielle, comme nous le démontrerons, n'apparaît que vers le collet des glandes. La production de la pepsine ne paraît pas être continue, dans ces cellules, qui n'en sont pas toujours également chargées.

On a constaté que si l'on épuise, par l'eau et la glycérine neutres, une muqueuse stomacale, de façon à enlever la pepsine, puis qu'on la traite par l'acide chlorhydrique étendu ou le sel marin, on dissout de nouvelles proportions de pepsine. D'autre part, Schiff a annoncé que la pepsine augmente, après la mort, dans une muqueuse placée dans l'eau acidulée, ce qu'il a attribué à la transformation d'une substance génératrice, la *propepsine*.

Plus récemment, en se basant sur ce que les infusions fraîches de muqueuse stomacale digèrent moins énergiquement la fibrine que quand elles ont été maintenues, au préalable, pendant quelque temps, à 40-45 degrés; en second lieu, sur ce que le produit de la digestion, à 30 degrés, de la muqueuse avec du carbonate de sodium à 1 p. 100, acidulé ensuite, peptonifie très bien la fibrine, tandis que la pepsine est détruite rapidement, et déjà au bout de quinze minutes, au contact de la solution alcaline (Langley et Edkins, 1881), on a repris la théorie de Schiff et émis, pour la production de la pepsine dans les glandes à suc gas-

trique, l'hypothèse de l'existence primitive d'une matière *pepsinigène*, analogue au zymogène pancréatique de Heidenhain, qui donnerait ultérieurement naissance au ferment des albuminoïdes (Ebstein et Grützner, 1873; Witt, 1875; Langley, 1881).

D'autre part, Heidenhain et ses élèves ont établi que la production du pepsinigène est continue, mais que sa transformation en pepsine est intermittente.

Podwisotzxy fait intervenir l'oxygène dans la formation de la propepsine et sa transformation en pepsine. La muqueuse de l'estomac, fraîche et lavée, contient, dans le protoplasma des cellules à pepsine, des formes transitoires de propepsine : propepsine-α insoluble dans la glycérine et propepsine-β soluble, et quelques traces seulement de pepsine; après vingt-quatre heures d'abandon à l'air humide, ou mieux au contact de l'oxygène saturé de vapeur d'eau, on y trouve en abondance la pepsine et surtout la propepsine. Dans ses expériences, l'auteur empêche la putréfaction de s'établir en saupoudrant la muqueuse d'acide borique ou salicylique, ou encore de thymol (1886).

D'ailleurs, A. Gautier, partant de ce fait que le suc gastrique frais perd de son activité par la filtration, a extrait de ce liquide, par la filtration dans le vide, sur une plaque de porcelaine dégourdie, des granulations qu'il considère comme une modification de la pepsine insoluble dans l'eau, granulations pepsinigènes, puisqu'elles se transforment en pepsine ordinaire et soluble, au contact de l'eau. Ces granulations, qu'on peut extraire facilement de la muqueuse stomacale, ne sont peut-être que les granulations des cellules à pepsine, des culs-de-sac ; mais, en tout cas, ce ne sont pas des organismes vivants, des microzymas comme le veut Béchamp.

On doit à Grützner et Heidenhain une curieuse observation sur le mode de sécrétion de la pepsine, dont la proportion varierait aux divers moments de la digestion; elle diminuerait tout d'abord, pour atteindre un minimum au bout de deux heures, puis augmenterait jusqu'à un maximum, entre la quatrième et la cinquième heure, et enfin décroîtrait peu à peu pour devenir presque nulle; de telle sorte qu'on pourrait, comme l'a fait Heidenhain, représenter l'intensité variable de la sécrétion par une courbe continue.

Langley et Edkins ont complété leurs recherches sur le pepsinigène en 1886; ils ont vérifié à nouveau que la pepsine est dissoute et décomposée par le carbonate de soude à 5 p. 1000, tandis que le pepsinigène résiste beaucoup plus longtemps; ils en tirent cette conclusion que, si une muqueuse garde son pouvoir digestif après un contact avec la solution alcaline, cela tient évidemment à ce qu'elle ne renferme que peu de pepsine toute formée. La présence de matières albuminoïdes empêche l'action dissolvante de la pepsine par le carbonate de soude, dont l'action est moins rapide chez les batraciens que chez les mammifères. Les auteurs ont trouvé que l'acide carbonique détruit rapidement la matière pepsinigène de la grenouille, en solution aqueuse, surtout en présence du sulfate de magnésie ou du carbonate de soude au millième. Cette action destructive est retardée par la présence de peptones, d'albumine ou de globulines dans la proportion de 25 p. 1000. L'acide carbonique n'agit que beaucoup plus lentement sur la pepsine.

2. Théorie des matières peptogènes.

Schiff est, avec Valentin, l'auteur de la théorie des substances *peptogènes*. D'après lui, la sécrétion du suc gastrique, acide et pepsique, n'aurait lieu que pendant la digestion; une fois cette digestion terminée, les glandes à suc gastrique, épuisées, ne donneraient plus qu'un liquide acide et exempt de pepsine, qui ne reparaîtrait dans le liquide qu'après l'intervention de substances qui chargeraient l'estomac de diastase. Ces substances, amenées par le sang où elles ne se trouvent pas d'une façon constante, proviendraient de nos aliments et seraient constituées principalement par la dextrine, la gélatine, les peptones, le bouillon.

L'expérience démontre effectivement la production abondante de pepsine, à la suite de l'injection intraveineuse, ou même simplement rectale, de dextrine; et Schiff a montré qu'en injectant successivement de la dextrine dans le sang d'un lapin, on pouvait lui faire digérer, en six heures, 75 grammes d'albumine, c'est-à-dire plus qu'un chien quatre ou cinq fois plus gros.

Suivant l'auteur, la salive dissoudrait les aliments et déterminerait une rapide absorption des peptogènes qui pénétreraient dans le sang par la surface de l'estomac et le gros intestin, à l'exclusion du duodénum, à cause de la présence des glandes mésentériques qui leur enlèvent leur action excitatrice spéciale.

L'hypothèse des peptogènes, niée et combattue par de nombreux adversaires, entre autres Domenie, Goldstein, Unge, a été vérifiée par Schiff lui-même, puis par Herzen; mais elle exige une modification en harmonie avec la découverte de la substance pepsinigène; les peptogènes, apportés par le sang aux glandes de l'estomac, jouent un rôle aussi actif que parfaitement inconnu dans la transformation de la matière pepsinigène en pepsine définitive (Herzen).

3. Formation de la chymosine.

Le ferment de la présure paraît aussi exister, dans les glandes de la muqueuse stomacale, à l'état de substance zymogène qui se transformerait en ferment en présence des acides. Cette substance serait en rapport direct avec la sécrétion de l'acide chlorhydrique; elle disparaît, en effet, quand l'acide manque (Boas).

4. Origine et formation de l'acide chlorhydrique.

La muqueuse de l'estomac doit, à la présence des glandes à suc gastrique dans son épaisseur, une réaction acide qui existe partout, sauf dans la région cardiaque et surtout pylorique. Pendant la vie, cette réaction est superficielle et ne pénètre pas au fond des glandes; elle est limitée à leur goulot, au niveau duquel se produit la sécrétion spéciale de l'acide chlorhydrique, comme le démontre l'expérience suivante de Cl. Bernard, confirmée récemment par Bocci.

Le ferrocyanure de potassium ou cyanure jaune ne donne, avec les sels ferriques, de précipité de bleu de Prusse que dans un milieu neutre ou acide. En présence des alcalis, le sel de fer est, en effet, transformé en oxyde ferrique sur lequel le cyanure n'a plus d'action. Si donc on injecte dans une veine une solution de prussiate jaune, et dans une autre du lactate de fer choisi pour ne pas déterminer de coagulation du sang, ces deux sels se diffusent dans toute

l'économie et se mélangent dans les tissus; or, Cl. Bernard a reconnu, en pratiquant des coupes transversales de la muqueuse stomacale, que le bleu de Prusse ne s'est formé qu'à la surface de cette muqueuse, au niveau du goulot des glandes à suc gastrique, les culs-de-sac glandulaires n'offrant pas trace de coloration. En traitant par le même procédé des tranches minces de muqueuse, ou en employant la muqueuse stomacale comme membrane dialytique, entre deux solutions de lactate de fer et de cyanure jaune, Lépine est arrivé au même résultat. Edinger dit cependant avoir constaté, quelquefois, au moyen d'injections d'alizarinate de soude, la réaction acide, dans toute l'épaisseur de la muqueuse dont la coupe se colorait uniformément en jaune.

Brücke croit pouvoir conclure de ses observations que l'acide se produit dans l'intérieur même des glandes. En tout cas, la partie acide du liquide doit être excrétée rapidement hors des glandes, puisqu'on a souvent constaté la réaction alcaline ou à peine acidule du fond de ces glandes, dans un estomac gorgé de suc gastrique acide. Cette acidité, par son siège même, est éminemment favorable à la transformation des cellules pepsinigènes en pepsine, plus soluble dans un liquide acide que dans l'eau.

L'acide chlorhydrique, qui doit être considéré comme le véritable élément acide de la sécrétion gastrique normale, provient évidemment des chlorures et, en particulier, du chlorure de sodium de l'économie: mais par quel processus chimique et physiologique prend-il naissance? C'est ce qui n'est pas encore déterminé avec certitude, malgré les hypothèses nombreuses émises à ce sujet.

La réaction du sang, dont l'afflux apporte aux glandes pepsiques les éléments nécessaires à la genèse des produits de sécrétion, étant alcaline, il faut de toute nécessité que la décomposition du chlorure de sodium s'effectue dans l'épaisseur de ces glandes, et si l'acide passe dans l'estomac, l'élément alcalin reste dans le sang dont il doit augmenter momentanément l'alcalinité; de fait, on voit la réaction de l'urine, normalement acide, devenir neutre ou légèrement alcaline pendant la digestion (Bence-Jones, Roberts et Vogel); ce que l'on peut démontrer facilement à l'aide des réactifs très sensibles dont dispose aujourd'hui le chimiste.

Maly a observé qu'il suffit d'introduire dans l'estomac d'un chien, à jeun, du carbonate de sodium en suspension dans de l'eau, ce qui provoque la sécrétion et la neutralisation immédiate d'une certaine quantité de suc gastrique, pour pouvoir constater, vingt minutes après, l'émission d'une urine alcaline.

Quincke a encore montré que l'urine présente une réaction alcaline chez les chiens pourvus de fistule gastrique, chez lesquels, par conséquent, la sécrétion gastrique acide, éliminée au dehors, n'est pas soumise à une résorption ultérieure. L'urine redevient acide quand cesse la sécrétion gastrique.

Le même phénomène a été observé chez un malade dont on épuisait le contenu stomacal au moyen de la pompe, ce qui activait forcément la sécrétion de cet organe (Quincke).

Cet ensemble de faits vient à l'appui de l'opinion, émise par Marcet, que la soude libre du chlorure de sodium serait éliminée par les urines, pendant la digestion. Ajoutons cependant que Meissner a soutenu qu'elle irait plutôt au pancréas et passerait dans le suc pancréatique, théorie fort plausible et qui, d'ailleurs, ne s'élève pas à l'encontre de la précédente.

Noorden (1887), admettant que les urines présentent au moment de l'acte digestif une alcalinité plus marquée qu'à toute autre époque de la journée, a cherché si l'alcalinité du sang variait dans le même sens. Il s'est basé, pour cela, sur des dosages d'acide carbonique déplacé par l'acide phosphorique au moyen de la pompe à mercure; mais cette méthode trop défectueuse, n'est étayée sur aucune considération scientifique rigoureuse, et ne permet pas de tirer une conclusion sérieuse des chiffres, d'ailleurs très variables, qu'il a obtenus.

On verra plus tard, en faisant l'étude de l'urine, qu'il existe une relation inverse entre l'acidité du suc gastrique et celle de l'urine; elle a été étudiée avec précision et démontrée expérimentalement, tout récemment, par Gley et Lambling.

On a dit que la cause de la décomposition des chlorures était encore inconnue; mais on a proposé diverses explications, les unes essentiellement théoriques, d'autres basées sur des faits d'expérience.

Brücke admet l'existence, dans les glandes pepsiques, de mouvements moléculaires déterminés par une force nerveuse qui provoquerait la dissociation des éléments acides et alcalins des chlorures en deux directions différentes: les liquides acides allant vers la surface de la muqueuse, les solutions alcalines vers le fond de la glande et le réseau capillaire périphérique.

Ralfe a essayé de justifier la théorie de Brücke en faisant remarquer que la réaction formulée ci-dessous :

$$CO^3NaH + NaCl = CO^3Na^2 + HCl,$$

est déterminée par le passage d'un courant continu à travers la solution d'un mélange de bicarbonate et de chlorure de sodium; l'acide se porte au pôle positif et le carbonate de soude au pôle négatif.

On a prétendu aussi que, l'estomac contenant souvent de fortes proportions d'acide lactique qui peut se produire aux dépens des matières sucrées, sous l'influence de la muqueuse fraîche de l'estomac, et, en outre, que cet acide pouvant décomposer les chlorures, l'acide chlorhydrique libre serait le résultat d'un déplacement. Mais, comme l'a fait remarquer Maly, il resterait toujours à expliquer la présence de l'acide chlorhydrique libre dans l'estomac à jeun et bien lavé.

En 1877, Maly a proposé l'explication qui paraît la plus rationnelle, de la formation d'acide chlorhydrique par les glandes pepsiques, en n'invoquant qu'une action d'ordre essentiellement physique. Sa théorie, remarquable par son ingéniosité, éclaire d'un jour tout nouveau cette question, jusque-là si obscure et si controversée.

Le sérum sanguin renferme, parmi ses éléments salins, des chlorures de sodium et de calcium, et des phosphates neutre et acide de sodium; ce dernier résulterait certainement de l'action de l'acide carbonique sur le sel neutre correspondant, ce qui n'est pas en opposition avec la réaction alcaline du sang. Suivant Maly, l'acide libre du suc gastrique serait le résultat de l'action de la simple dialyse sur le mélange de ces éléments salins. En effet, le mélange de phosphate acide et de chlorure de sodium, celui de phosphate neutre de sodium et de chlorure de calcium, donnent de l'acide chlorhydrique facile à isoler et à

caractériser, au moyen d'un appareil de diffusion. L'acide passe à travers la membrane, de la solution saline vers l'eau extérieure, comme on peut le vérifier par l'expérience directe.

Les formules suivantes rendent compte de la manière dont la réaction doit se passer entre les sels primitivement contenus dans le sang :

$$PhO^4NaH^2 + NaCl = HCl + PhO^4Na^2H$$
$$PhO^4Na^2H + CaCl^2 = 2NaCl + PhO^4CaH.$$
$$PhO^4Na^2H + NaCl = HCl + PhO^4Na^3$$
$$2\,PhO^4Na^2H + 3\,CaCl^2 = 2\,HCl + (PhO^4)^2Ca^3 + 4\,NaCl.$$

Outre ce premier mode de production de l'acide chlorhydrique, Maly admet encore que l'acide carbonique du sang peut, en réagissant sur le phosphate neutre de soude, les acétates, etc., devenir une deuxième source d'acide libre; et de fait, si l'on soumet encore à la dialyse un mélange de sels acides et d'acide libre, ce sont ces derniers, et en particulier l'acide chlorhydrique, qui diffusent en premier lieu.

Il s'agirait seulement de savoir, et Maly a fait remarquer lui-même combien ce serait nécessaire pour donner toute sa valeur à sa théorie, si les glandes à suc gastrique jouissent réellement d'un pouvoir dialytique particulier pour les sels acides et pour les acides libres.

Il est possible que les travaux récents de Gley et de Lambling sur les relations entre l'acidité du suc gastrique et celle de l'urine contribuent à étayer la théorie en question.

Si l'acide libre du suc gastrique provient de la décomposition des chlorures, et en particulier du chlorure de sodium, l'ingestion de l'iodure et du bromure de potassium devrait être suivie de la production et de l'apparition des acides iodhydrique et chlorhydrique dans ce liquide; on a prétendu qu'il en est bien ainsi (Külz), mais le fait aurait besoin d'une vérification.

IX. RÉSISTANCE DE L'ESTOMAC A LA DIGESTION.

On s'est demandé comment la tunique interne de l'estomac, soumise d'une façon continue à l'action du suc gastrique, pouvait résister à la peptonification, quand la sécrétion du suc est abondante et que l'organe ne contient qu'une faible quantité d'aliments. En effet, les expériences de Cl. Bernard, Pavy et Franzel ont démontré que les tissus vivants (grenouille, oreille de lapin) sont digérés quand on les introduit, par une fistule, dans l'estomac d'un chien, ou qu'on les soumet à l'action du suc gastrique artificiel. Nous avons vu que la réaction acide de la muqueuse ne pénètre qu'à une très mince épaisseur, au-dessous de la surface; et cette réaction acide, qui est d'une nécessité absolue pour que la pepsine garde son activité, est certainement neutralisée et détruite au delà de cette première et mince couche de la muqueuse, par la réaction alcaline des liquides qui imprègnent les culs-de-sac glandulaires avant de retourner au sang.

D'ailleurs, cette résistance à la digestion n'est pas absolue; la preuve en est

dans la présence constante des peptones et des débris cellulaires des glandes, dans le suc gastrique, quand on provoque sa sécrétion même en dehors de toute alimentation; mais la corrosion de l'organe est limitée à la surface et aboutit, en somme, à la chute des éléments cellulaires les plus vieux, qui font place à des éléments jeunes, d'une vitalité plus énergique et présentant, par suite, une résistance plus grande au suc gastrique (Béchamp).

Ce qui démontre d'ailleurs le rôle des liquides nutritifs qui arrivent aux glandes par les capillaires sanguins, dans la résistance de la muqueuse stomacale, c'est le résultat de la ligature de quelques-unes des branches artérielles qui se distribuent dans l'épaisseur des parois stomacales. Sous l'influence de la diminution de vitalité consécutive et du ralentissement de la circulation, l'action digestive du suc gastrique prend le dessus, la couche libre de la muqueuse se transforme en une eschare très superficielle qui est dissoute peu à peu; et l'on trouve alors, chez les animaux mis en expérience, des pertes de substance, et même des ulcères perforants qui intéressent toute l'épaisseur de la paroi (Pavy). Il s'est produit une véritable autopepsie (Hunter).

Cette explication est d'accord avec la pathogénie de l'ulcère simple, ulcère rond de l'estomac, dont la délimitation très nette, l'absence d'inflammation et de suppuration environnante, démontrent que le processus n'est point celui de l'ulcération commune, et a pour point de départ un trouble circulatoire qui amoindrit la vitalité de la muqueuse et lui enlève sa résistance normale à l'action du suc gastrique.

Ce trouble circulatoire primitif consiste en une stase sanguine, avec infiltration ou érosion hémorrhagique, consécutive à une inflammation catarrhale, ou à une hyperhémie mécanique, résultant de la dégénérescence graisseuse ou athéromateuse des capillaires (Rokitanski), ou a une thrombose ou une embolie des artérioles gastriques (Wirchow) ou des veines de l'estomac et de la veine porte (Müller).

Chez l'homme et les animaux frappés de mort en pleine digestion, l'autopepsie de la paroi stomacale peut être constatée à l'autopsie et doit être attribuée aux mêmes causes (Elsässer); on l'a nommée aussi *gastromalacie*, caractérisée par le ramollissement, tantôt muqueux et noir (Rokitanski), tantôt pultacé et gélatiniforme (Cruveilhier) de la muqueuse gastrique.

X. SUC GASTRIQUE PATHOLOGIQUE.

Nos connaissances relatives aux altérations que peut subir le suc gastrique, sous l'influence des maladies, en sont réduites encore aujourd'hui à un nombre assez restreint de données positives.

Dans l'*embarras gastrique* et le *catarrhe aigu de l'estomac*, la sécrétion du suc gastrique s'arrête dès le début; la sécrétion muqueuse subit, au contraire, une exacerbation qui remplit l'estomac d'un liquide alcalin, filant, plus ou moins visqueux, dans lequel on trouve de nombreux débris d'épithélium résultant de la prolifération suractivée de la couche superficielle de la muqueuse; ce

liquide est rejeté par les vomissements qui laissent dans la gorge une saveur fade, souvent amère, par suite de la présence de la bile qui colore en jaune les liquides évacués. Les aliments que l'on peut alors commettre la faute d'ingérer, rencontrant un liquide dépourvu de propriétés digestives, agissent comme des corps étrangers, et, par une action réflexe, sont également rejetés par les vomissements.

Mais des débris alimentaires restent dans l'estomac et y subissent, grâce à la réaction du milieu, des décompositions et des fermentations variables avec leur nature, lesquelles s'accompagnent de production de gaz en quantité telle que surviennent ou des éructations abondantes, ou du tympanisme.

Ces éructations amènent la fétidité de l'haleine et s'accompagnent, souvent, du rejet de petites quantités de liquides, d'odeur et de saveur repoussantes, dont la composition varie suivant que la fermentation est acétique, butyrique ou lactique, mais qui laissent sur leur trajet une sensation de brûlure particulière.

Quand la décomposition porte sur des matières albuminoïdes, il se dégage de l'hydrogène sulfuré, et les renvois sont aussi infects que possible (Jaccoud).

Dans la forme bilieuse du catarrhe aigu de l'estomac, nommée *fièvre gastrique bilieuse*, caractérisée par une polycholie intense, et spéciale aux pays chauds et humides, les vomissements et vomituritions de bile jaune ou verte sont très fréquents.

Dans le *catarrhe chronique*, la sécrétion mucipare est encore suractivée; de là, des fermentations anormales, presque continues après chaque repas, avec production de gaz abondants qui provoquent des *éructations*, accompagnées de *régurgitations* partielles fort désagréables, simplement fades ou amères, ou qui doivent aux acides de fermentation formés en quantité considérable dans le ventricule, des propriétés irritantes qui provoquent, sur leur trajet dans l'œsophage et le pharynx, une sensation de brûlure caractéristique (*pyrosis*). Le vomissement peut être, mais rarement, alimentaire et dans ce cas mélangé d'abondantes mucosités; les aliments ne sont pas modifiés dans le sens de la digestion normale, et doivent à la présence de l'acide butyrique une odeur et un goût extrêmement désagréables; rarement alors ils contiennent des sarcines.

Les vomissements non alimentaires, très pénibles et accompagnés d'efforts violents, sont bien plus fréquents. Ils sont formés de matières muqueuses, épaisses, disposées en longs filaments, ou d'un liquide aqueux, transparent, presque sans saveur, incolore ou teinté légèrement en jaune par la bile, et dans ce cas, amer. Ce sont les liquides de *gastrorrhée*, de *pituite*, qui renferment des mucosités, mais surtout les produits visqueux de la tranformation anormale des matières hydrocarbonées. Celles-ci, à l'état de santé, gardent dans l'estomac les formes transitoires qui résultent de l'action de la salive, mais dans le catarrhe chronique, par suite de l'altération du milieu stomacal, elles deviennent identiques à la masse gommeuse que produit la fermentation lactique (Frerichs).

Le liquide stomacal présente la même composition que la salive (Frerichs); et comme la sécrétion salivaire est toujours augmentée considérablement dans le catarrhe chronique, surtout dans le catarrhe alcoolique des buveurs, où le vomissement est pituiteux et a toujours lieu le matin, à jeun, on doit admettre qu'il est formé par les liquides salivaires avalés surtout pendant la nuit.

Dans le catarrhe chronique compliqué de *dilatation permanente de l'estomac*, les matières de vomissements renferment, très souvent et en abondance, des sarcines qui, au microscope, se présentent sous la forme de plaques brun-clair, cubiques ou prismatiques, composées de 8, 16 ou 64 cellules cubiques dont chaque face est partagée par une dépression linéaire en quatre saillies (Goodsir).

Le *cancer de l'estomac* présente tout d'abord les symptômes du catarrhe chronique. On a voulu voir (van der Velden), pour cette affection, un symptôme caractéristique de la nature infectieuse du mal dans l'absence complète d'acide chlorhydrique libre dans les matières vomies.

Mais Gluzinski et Jaworski n'admettent pas que les maladies de l'estomac, quelles qu'elles soient, aient pour caractéristique l'absence de pepsine et d'acide chlorhydrique; leurs expériences leur permettent d'affirmer que ces deux éléments peuvent toujours être présents; nous allons d'ailleurs revenir sur ce sujet.

Dans un cas de *typhus*, les matières des vomissements n'ont montré aucune trace de digestion pepsique; elles paraissaient renfermer de la pancréatine; additionnées d'acide chlorhydrique, elles sont devenues le siège d'une digestion pepsique. Une nouvelle quantité de liquide, rejetée quelques jours après, s'est montrée complètement inactive, même après l'addition d'acide chlorhydrique (Hoppe-Seyler).

Conditions de variation de l'acidité du suc gastrique. — Beaumont a fait quelques observations sur son Canadien, relativement à l'influence de l'état de fièvre sur la sécrétion du suc gastrique qui, chez les fébricitants, devient moins abondante et moins acide.

Il en est de même quand l'alimentation trop abondante surcharge l'estomac, ou quand elle est composée de produits indigestes.

Riegel (1887) a observé sur 128 cas d'*affections de l'estomac* : 19 fois une diminution de l'acide chlorhydrique, 69 fois une augmentation, et 40 fois une richesse moyenne normale. Dans les 19 cas où il y avait diminution d'acide, se trouvaient 16 carcinomes, 1 dégénérescence amyloïde de la muqueuse gastrique et 1 régurgitation de la bile, par suite de l'absence d'acide normal.

V. d. Velden et d'autres prétendent (1887) que, chez les malades affectés d'*ulcère rond* de l'estomac, on trouve invariablement une hypersécrétion de l'acide chlorhydrique, ainsi que chez les *anémiques* et les *chlorotiques*. Cette coïncidence est même si fréquente que les auteurs cherchent une corrélation de cause à effet, dans ces trois facteurs.

Ritter et Hirsch, à la suite de leurs expériences sur un grand nombre de malades, disent au contraire :

1° Qu'il n'existe aucune corrélation entre l'hypersécrétion de l'acide et l'anémie ou la chlorose;

2° Que dans ces deux états pathologiques, il y a souvent diminution d'acide;

3° Que dans l'ulcère rond il n'y a pas nécessairement hypersécrétion d'acide; qu'il peut y avoir au contraire diminution;

4° Que l'hypersécrétion acide peut être aussi bien la cause que l'effet de l'ulcère rond;

5° Que cette hypersécrétion se trouve d'ailleurs dans beaucoup d'autres maladies chroniques ou aiguës de l'estomac.

Cahn et de Mering (1886) disent avoir toujours trouvé de l'acide chlorhydrique, dans le suc gastrique, par leur procédé de distillation fractionnée, dans les cas de *carcinome* comme dans ceux de *dégénérescence amyloïde* résultat confirmé par Rothschild (Strasbourg, 1886) qui, en employant la méthode des auteurs précédents, a trouvé, aussi bien dans l'estomac sain que dans les cas d'ulcère rond, les proportions de 2,2, 2,86 et 3,25 d'acide chlorhydrique p. 1000.

Jaworsky et Korczynski (1886) ont constaté que, chez les personnes âgées affectées de carcinome, il n'y a que peu ou point d'acide chlorhydrique, tandis que chez les individus plus jeunes et porteurs d'ulcère rond, l'acide chlorhydrique est très abondant.

Chez des chiens, rendus *anémiques* par des saignées répétées ou fébricitants par l'injection intraveineuse de purin, le suc gastrique avait perdu une grande partie de son activité, par suite d'un appauvrissement en acide chlorhydrique; en effet, l'addition de cet acide lui rendait toute son efficacité, et, d'autre part, la muqueuse stomacale, épuisée par le même acide, donnait des solutions très actives; dans deux cas, l'estomac était devenu le siège de phénomènes de putréfaction déterminés par cette insuffisance d'acidité des liquides (Manasséïn, 1872).

Jaworski (1886) a cherché des relations entre la réaction et la *composition microscopique* du suc gastrique pathologique; il a trouvé que dans le cas où le liquide sécrété est acide, le microscope ne montre que des noyaux de cellules, tandis que s'il s'agit de liquide neutre, on y voit des cellules entières avec leur forme caractéristique et leur contenu de protoplasma.

Le même auteur, en étudiant les effets consécutifs à l'ingestion intra-stomacale d'acide chlorhydrique dilué au 1/10e, dans la proportion de 100 à 500 centimètres cubes, a reconnu que les symptômes subjectifs de *douleur* ne résultent pas seulement de l'hypersécrétion acide du suc gastrique, mais aussi de l'altération anatomique de la muqueuse stomacale qui occasionne cette hypersécrétion, et, en second lieu, que les boissons acides calment momentanément les douleurs provoquées par l'hypersécrétion, sans amener une sécrétion exagérée d'acide chlorhydrique.

Jaworski a encore recherché la corrélation qui existe entre les symptômes subjectifs et la sécrétion anormale du suc gastrique ou *hyperchlorhydrie;* il s'est adressé, dans ce but, à des sujets exempts de carcinomes, d'ulcères et de gastralgies; en excitant la muqueuse à l'aide de pinces ou de liquides alcooliques, il a observé une hypersécrétion acide accompagnée d'une exagération dans la sensibilité de la muqueuse, manifestée par de légers malaises. L'excitation persiste quelque temps, car la muqueuse sécrète de l'acide chlorhydrique alors même que l'estomac ne contient pas d'aliments. L'acidité exagérée du suc gastrique occasionne probablement la production de leucocythes qu'on retrouve dans l'intestin; à ce moment le symptôme subjectif de douleur s'accentue davantage.

La sécrétion atteint ensuite son maximum, aussi bien au point de vue du volume que de l'acidité, et l'estomac contient alors les matières colorantes de la bile, de nombreux noyaux qui proviennent des cellules dissoutes, ou encore des

cellules épithéliales parfaitement conservées. Mais en même temps, on observe des douleurs gastriques très intenses qui peuvent être combattues par des boissons de toutes sortes et surtout par les amers.

Puis, au bout d'un certain temps, la muqueuse stomacale devient insensible et sécrète un liquide muqueux, épais, sans pouvoir digestif propre, et auquel il faudrait sans doute ajouter un acide, pour lui permettre d'accomplir sa fonction normale. On assiste alors à une véritable atrophie pepsique qui répond, au point de vue clinique, à un *catarrhe muqueux;* les sujets et les malades réclament alors des boissons acides pour remédier à leur état pathologique.

Gley et Lambling s'occupent en ce moment de l'étude de l'*hyperchlorhydrie* au point de vue chimique, dans les cas de *dyspepsie chimique* que G. Sée caractérise par une sécrétion très abondante d'acide chlorhydrique lorsque la digestion stomacale est achevée, et par des douleurs caractéristiques extrêmement violentes. Ils cherchent à établir si le diagnostic de cette affection, qui ne peut être précisé qu'après une analyse du suc gastrique, puisé directement dans l'estomac, ne pourrait être établi plus simplement par l'examen de la réaction des urines.

Carl v. Noorden a étudié (1887) la digestion stomacale chez les *aliénés* nourris avec un alimentation mixte, en opérant sur le contenu de l'estomac retiré au moyen de la pompe gastrique. Il a observé qu'au bout de 5 heures, l'estomac ne contenait plus rien et que, chez quelques sujets, il était vide déjà au bout de 2 heures 1/2. L'acidité du suc gastrique se maintient aux environs de 3 à 3,9 p. 1000, et doit être rapportée presque exclusivement à l'acide chlorhydrique. La chair musculaire est rapidement digérée. Il n'y a pas de dilatation de l'estomac, ni d'hypersécrétion acide, même longtemps après l'ingestion des aliments.

Nous avons dit précédemment que les éléments de la *bile*, sels et matières colorantes biliaires, se rencontrent fréquemment dans le suc gastrique de l'homme, comme dans celui des animaux récemment tués (Lehmann, Grunenwald), ce qui tient certainement au voisinage de l'ampoule de Water et du pylore, voisinage qui facilite un reflux, en arrière, de la sécrétion biliaire.

Dans la maladie de Bright et l'urémie, le suc gastrique contient de l'*urée*.

Dans un cas d'*ischurie* où le malade ne donnait plus, depuis plusieurs mois, que 22^{gr},5 d'urine par jour et 1^{lit} 1/2 de liquide vomi, Secouet et Gréhant n'ont trouvé que 0^{gr},179 d'urée dans l'urine, mais 3^{gr},699 de ce corps dans les 1460 centimètres cubes de matières vomies.

L'urée passe également dans les matières vomies, qui en contiennent 1 à 2 grammes, dans le cas d'ischurie hystérique (Fontreaux, Gréhant).

A la suite de l'extirpation des reins, Cl. Bernard et Bareswill n'ont pas trouvé d'urée, mais du chlorure d'ammonium, dont ils ont attribué la production à la réaction de l'acide chlorhydrique libre en excès sur le carbonate d'ammonium. Stannius a signalé ce dernier composé dans un cas d'urémie et à la suite de néphrotomie.

Un grand nombre de *corps étrangers* solubles, injectés dans le sang, apparaissent dans l'estomac : tels sont l'iodure et le sulfocyanate de potassium, les sels de fer, le cyanure jaune et le sucre (Cl. Bernard).

XI. GAZ DE L'ESTOMAC.

Si l'estomac n'était que le siège de la digestion des matières albuminoïdes sous l'influence du suc gastrique, on ne devrait y trouver que les gaz de l'air entraîné avec les aliments, après leur mastication dans la bouche; en effet, la fermentation pepsique, que nous avons vu consister en un phénomène d'hydratation, ne s'accompagne d'aucun dégagement gazeux.

Il s'effectue, dans l'estomac, une véritable respiration rudimentaire; l'oxygène introduit avec les aliments est résorbé en partie par la muqueuse de l'organe et remplacé par de l'acide carbonique qui provient du sang; c'est déjà, là, une origine de ce dernier gaz, mais non la plus importante, comme on va le voir.

La réaction normalement acide du liquide sécrété, surtout au moment de la digestion, neutralise celle de la salive avalée, ce qui a pour résultat de diminuer et même d'arrêter complètement la saccharification de l'amidon sous l'influence de la ptyaline. Il en est de même de la fermentation lactique et de la fermentation putride qui, ne pouvant se manifester que dans un milieu neutre, ou légèrement alcalin ou très peu acide, se trouvent enrayées par un suc gastrique abondant.

Mais, quand l'acidité du suc vient à diminuer ou à disparaître, quand, par suite d'une affection de l'estomac, la sécrétion muqueuse prend le dessus et, avec l'aide d'une salive très abondante, communique sa réaction alcaline aux liquides de l'estomac, les fermentations anormales s'établissent rapidement, provoquées par les microbes qui étaient mélangés aux aliments.

Ces fermentations s'exercent surtout aux dépens des matières sucrées ou hydrocarbonées; la fermentation lactique ne s'accompagne d'aucune production gazeuse, mais la fermentation butyrique qui lui succède donne abondamment de l'acide carbonique et de l'hydrogène.

Les équations suivantes représentent ces réactions fermentatives :

$$\underset{\text{Glucose.}}{C^6H^{12}O^6} = \underset{\text{Ac. lactique.}}{2\,C^3H^6O^3}$$

$$\underset{\text{Ac. lactique.}}{2\,C^3H^6O^3} = \underset{\text{Ac. butyrique.}}{C^4H^8O^2} + \underset{\text{Ac. carbonique.}}{2\,CO^2} + \underset{\text{Hydrogène.}}{2\,H^2}$$

La dernière formule montre la production des deux gaz en volumes égaux; or, les analyses suivantes, faites par Ewald et Rupstein, des gaz provenant d'éructations, chez des personnes atteintes de catarrhes avec dilatation chronique de l'estomac, corroborent l'existence de cette proportionnalité pour l'hydrogène et l'acide carbonique, en même temps que leur origine ressort nettement de la présence de l'acide butyrique dans les matières de vomissements (Carius).

C'est Chevreul qui, le premier, a trouvé de l'hydrogène libre dans les gaz de l'estomac d'un supplicié.

Analyse des gaz de l'estomac.

ÉLÉMENTS	CATARRHE STOMACAL Nourriture féculente — (Ewald et Rupstein)		DYSPEPSIE Alimentation aussi peu féculente que possible — (Ritter)	
Acide carbonique	17,40	20,57	24,13	20,18
Hydrogène	21,52	20,57	»	»
Hydrogène protocarboné	2,71	10,75	»	»
Hydrogène bicarboné	traces	0,20	»	»
Oxygène	11,91	6,52	8,50	7,10
Azote	46,44	41,32	67,37	70,72
	100,00	100,00	100,00	100,00

Les gaz analysés par Ewald et Rupstein devaient, à la présence de l'hydrogène et des hydrocarbures, d'être combustibles; cette propriété est fréquente chez les malades atteints de dilatation chronique de l'estomac (Frérichs, Ewald, Schultze).

On voit aussi, par les chiffres cités par Ritter, que, dans les cas de dyspepsie flatulente avec alimentation pauvre en amylacés, la proportion de l'acide carbonique et surtout celle de l'azote augmentent considérablement; quelques observateurs ont voulu expliquer l'origine de cet azote par une exhalation à la surface de la muqueuse gastrique, aux dépens des gaz du sang.

La production de gaz dans l'estomac n'exige pas une lésion préalable de l'organe; à l'état normal, après la digestion stomacale, quand la sécrétion muqueuse pylorique fonctionne seule, les résidus alimentaires qui tapissent les parois ou s'accumulent dans la grande courbure, doivent subir une fermentation; celle-ci est peu intense, il est vrai, mais aboutit néanmoins à la production d'une minime quantité de gaz qui ne manifestent pas habituellement leur présence en provoquant des éructations, parce qu'ils sont résorbés par les parois de l'organe. La présence à peu près constante de l'acide lactique dans l'estomac est une preuve de la production de la première phase des réactions chimiques qui sont la source des gaz acide carbonique et hydrogène.

On a fait quelques analyses de gaz extraits de l'estomac après la mort naturelle ou provoquée; ces gaz contiennent toujours de l'acide carbonique et de l'azote, quelquefois de l'hydrogène, mais peu ou point d'oxygène.

Planer a analysé le contenu gazeux de l'estomac de cadavres humains maintenus froids, et ceux qui se trouvaient, trois heures après le repas, dans l'estomac de deux chiens alimentés, pendant plusieurs jours de suite, l'un avec de la viande, l'autre avec des légumes secs. Voici les chiffres qu'il a obtenus :

Analyse des gaz de l'estomac après la mort.

ÉLÉMENTS	CADAVRES HUMAINS		CHIENS	
	I	II	Viande	Légumes
Gaz carbonique	20,79	33,83	25,2	32,9
Hydrogène	6,71	27,58	»	»
Azote	72,50	38,22	68,7	66,3
Oxygène	»	0,37	6,1	0,8
	100,00	100,00	100,0	100,0

Nous ferons remarquer que, dans les conditions où ont été recueillis, sur le cadavre humain, les gaz analysés par Planer, il est impossible d'affirmer qu'ils proviennent réellement de l'estomac, et qu'ils pourraient s'y être accumulés après la mort, en remontant de l'intestin.

Planer a constaté que l'estomac est rarement le siège d'un dégagement de gaz, pendant la digestion normale, et qu'il ne renferme alors jamais d'hydrogène.

XII. RÉACTIONS CHIMIQUES DANS L'ESTOMAC.

Chez l'homme et la plupart des animaux, la digestion stomacale est essentiellement *intermittente*. Ce n'est que chez quelques animaux, le lapin par exemple, que l'estomac reste toujours plein, et que la digestion stomacale est continue. Chez l'homme, les aliments mastiqués avec la salive, par petites portions, arrivent successivement dans l'estomac, à chaque mouvement de déglutition, et déterminent, par un reflux, la turgescence de la muqueuse et une abondante sécrétion de suc gastrique qui dure tout le temps que de nouveaux bols alimentaires descendent dans l'organe.

L'acte de la digestion stomacale consiste surtout en une *peptonification* des aliments albuminoïdes, peptonification qui s'effectue aussi bien au contact de suc pancréatique dans l'intestin. Il est très difficile de faire la part exacte de ce qui revient à l'estomac et au pancréas, dans cette digestion; il semble qu'on puisse admettre qu'elle commence seulement dans l'estomac, pour se parachever dans l'intestin; et même, certains aliments ne font que traverser l'estomac et ne sont digérés que par l'intestin. Ogata a démontré, en introduisant les aliments dans l'intestin d'un chien par une fistule pylorique, de façon à supprimer complètement la digestion stomacale, que l'intestin seul suffit, au moins chez les carnivores, à assurer la digestion complète des albuminoïdes. Ce n'est cependant pas une raison pour aller jusqu'à nier l'utilité de l'estomac et lui refuser toute action digestive, comme l'a voulu Leven qui ne lui a plus accordé qu'un rôle mécanique et préparatoire de dissolution et de trituration complémentaire de celui de la mastication salivaire.

Indépendemment de l'action spécifique du suc gastrique sur les matières pro-

téiques, d'autres *phénomènes accessoires* se passent, dans l'estomac, qui ont leur importance relative. Les sels solubles, les matières sucrées et gommeuses, la dextrine, etc., se dissolvent; certains sels solubles dans les acides seulement, tels que carbonates et phosphates terreux, se dissolvent aussi dans l'acide du suc gastrique; les matières grasses se liquéfient et se dissocient en menus fragments qui se mélangent intimement à la masse alimentaire. La cellulose, les tissus corné et élastique restent inaltérés. Enfin, l'action de la salive sur les hydrocarbonés se poursuit tant que l'acidité du mélange ne devient pas trop forte.

De toutes ces modifications que subissent les aliments dans l'estomac, il résulte une bouillie ou une masse pulpeuse, plus ou moins homogène, de couleur grisâtre ou brune, variable d'ailleurs avec l'alimentation, de réaction acide, d'odeur aigre caractéristique, qui constitue le *chyme stomacal*, qu'on considérait autrefois comme une humeur spéciale de l'économie.

Ce chyme renferme donc :

Des aliments en voie de digestion, albuminoïdes et hydrocarbonés, plus ou moins modifiés par la salive et le suc gastrique, et les produits correspondants ; des traces de peptones (résorbées au fur et à mesure de leur production), des matières sucrées, et souvent de l'acide lactique et de l'acide butyrique ;

Des aliments albuminoïdes, graisses et hydrocarbonés, non digérés;

Des substances réfractaires à toute digestion : tissu élastique, tissu corné, cellulose, matières épidermiques, etc., qu'on retrouve dans les fèces;

Des sels et les éléments liquides des boissons;

Des débris épithéliaux de la partie sus-diaphragmatique du tube digestif;

Enfin, les sécrétions digestives, salive et suc gastrique.

Le chyme est, en outre, saturé des gaz qui se forment dans l'estomac pendant l'acte de la digestion gastrique ou qui proviennent de l'air extérieur introduit avec le bol alimentaire.

On a dit que le chyme stomacal était acide au tournesol; en suivant les variations de cette réaction sur une femme atteinte de fistule stomacale, Kretschy a observé que l'acidité augmente peu à peu pour atteindre un maximum, un peu avant la fin de la digestion ; puis elle décroît, et le chyme devient neutre.

Ch. Richet s'est également occupé, dans son étude du suc gastrique, des variations de l'acidité du contenu stomacal dans la digestion des divers aliments.

Le produit de la digestion stomacale sort de l'organe de deux façons : 1° une partie des éléments solubles et dialysables, peptones en particulier, puis glucose et sels solubles, sont résorbés sur place et entrent directement dans le réseau capillaire de la muqueuse gastrique; 2° la majeure partie qui constitue le chyme, passe dans l'intestin à travers le pylore, par petites masses de plus en plus volumineuses et se suivant d'autant plus près que la digestion gastrique est plus avancée.

Les observations de Richet sur un jeune homme, porteur d'une fistule gastrique, tendraient à établir que l'estomac ne se vide pas par fragmentation continue de la masse chymeuse, mais que cette masse passe, en bloc et d'un seul coup, dans l'intestin, de telle sorte que l'estomac ne met pas plus d'un quart d'heure à se vider complètement.

PHÉNOMÈNES DIGESTIFS DANS L'INTESTIN.

A partir du pylore jusqu'au gros intestin, c'est-à-dire dans son trajet le long de l'intestin grêle, le chyme se mélange successivement avec la bile, le suc pancréatique et le suc intestinal dont il subit l'action presque simultanément, sans qu'on puisse dire que chaque sécrétion est exactement localisée dans un endroit déterminé du tube intestinal. Cependant, c'est dans la première partie de l'intestin grêle ou duodédum que le chyme se mélange à la bile et au suc pancréatique qui en modifient peu à peu la réaction et la rendent alcaline; puis, à partir de là, il reçoit le produit de la sécrétion des glandes de Lieberkühn.

L'étude de la digestion intestinale comporte donc trois phases successives que nous devons envisager l'une après l'autre, et qui sont relatives à l'action de la bile, à celle du suc pancréatique et du suc intestinal.

Au delà du cœcum, les matières contenues dans le gros intestin achèvent de perdre, par osmose et dialyse, les parties solubles et assimilables qu'elles renferment encore; leur réaction devient bientôt acide, si elle ne l'était déjà, par suite de fermentations accessoires, et elles passent à l'état d'excréments proprements dits qui sont rejetés périodiquement par l'orifice inférieur du rectum.

CHAPITRE III.

BILE.

---

1. GÉNÉRALITÉS.

La bile est le produit de la sécrétion du foie; colligée par les canalicules biliaires à l'état de pureté, elle est conduite par les canaux hépatique et cystique dans un réservoir naturel, la vésicule biliaire, où elle s'accumule et se mélange au produit de la sécrétion des glandes muqueuses contenues dans les parois de la vésicule; puis de là, revenant en arrière, elle est déversée dans l'intestin par le canal cholédoque qui fait suite à la jonction des deux canaux précédents, et dont l'orifice, voisin de celui du canal de Wirsung, débouche avec ce dernier dans l'ampoule de Vater, située dans la deuxième portion du duodénum.

2. CIRCULATION DU FOIE.

Outre ses vaisseaux nourriciers spéciaux, les artères hépatiques, qui, par un réseau capillaire intermédiaire, communiquent avec les veines sus-hépatiques, le foie reçoit le sang de la veine porte qui est l'objet d'une circulation toute spéciale, en harmonie avec les diverses fonctions de la glande.

Le sang veineux qui provient des parois du tube disgestif se réunit dans un tronc unique dont les ramifications, jusqu'à l'intestin, constituent le système de la veine porte. Le sang de cette veine, arrivé au foie, se distribue à ses nombreux lobules par un système capillaire spécial qui aboutit également aux veines sus-hépatiques, et de là, gagne immédiatement le cœur droit. Pendant la digestion, le système porte recueille tous les produits solubles et dialysables de cet acte, produits qui, obligés de traverser le réseau capillaire du foie, y sont soumis à une sorte d'épuration sur laquelle nous aurons à revenir, et peuvent y être retenus en nature (métaux) ou après une modification chimique de leur molécule (glycogène), modification certainement due à une propriété spéciale de l'organe hépatique.

La circulation du sang de la veine porte dans le foie s'y effectue sous une différence de pression assez forte, la pression dans la veine porte étant de + 7 à + 16 millimètres de mercure, alors que dans les veines sus-hépatiques elle n'est plus que de + 4 à — 7 millimètres.

3. MODE DE SÉCRÉTION DE LA BILE.

La sécrétion biliaire est continue. En dehors de la digestion, elle s'accumule dans la vésicule biliaire, chez les animaux qui en possèdent une, puis elle afflue dans l'intestin au moment de la digestion, après sa sortie de la vésicule sous l'influence de contractions occasionnées probablement par un reflux consécutif à l'arrivée du chyme dans l'intestin. Cl. Bernard et, après lui, Kühne ont, en effet, observé un afflux de bile immédiatement après le contact d'un liquide acide à l'embouchure du canal cholédoque.

L'excrétion de la bile par les canaux hépatiques se fait sous une faible pression, 184 à 212 millimètres d'eau chez le cobaye, 158 à 264 millimètres chez le chat; cette pression augmente notablement pendant la digestion, par suite de la contraction de la vésicule biliaire d'une part, et de l'hypersécrétion dans les cellules de l'autre.

Le maximum de la sécrétion biliaire a été fixé à sept heures après le repas par Cl. Bernard; Bidder et Schmidt placent ce moment de douze à quinze heures après; H. Seyler le fixe entre cinq ou six heures. Kœllicker et Müller ont vu, après des repas copieux, un second maximum entre la quatorzième et la dix-septième heure. Pendant l'abstinence, la sécrétion diminue de plus en plus, à mesure que se prolonge l'inanition; elle est favorisée par une alimentation riche en éléments azotés, et surtout par un régime mixte de pain et de viande; les graisses sont sans influence; et une alimentation exclusive en corps gras n'est pas plus favorable que l'abstinence à la sécrétion de la bile.

Chez les animaux dont l'estomac est toujours rempli d'aliments, le lapin par exemple, les variations de la sécrétion biliaire sont peu marquées.

La sécrétion biliaire paraît donc être sous la dépendance immédiate du système porte. Ce fait serait corroboré d'abord par l'observation de Schiff, d'après laquelle la ligature de la veine porte suspend la sécrétion de la bile, ce que ne produit pas la ligature de l'artère hépatique; en outre par celle de Kühne qui dit que, si l'on oblitère lentement la veine porte, d'après la méthode de Oré, l'artère hépatique arrive à suppléer le sang de la veine porte et la sécrétion biliaire du foie continue. Rœhrig avait vu déjà que, si la ligature simultanée de la veine porte et de l'artère hépatique arrête complètement cette sécrétion, celle-ci peut encore se prolonger quelque temps après la ligature de la veine porte, si l'artère hépatique reste ouverte.

4. QUANTITÉ DE BILE SÉCRÉTÉE DANS LES 24 HEURES.

La quantité de bile sécrétée par les herbivores est beaucoup plus considérable que chez les carnivores; les observations de fistules biliaires montrent que le lapin sécrète le 1/8 du poids de son corps, le cobaye encore plus, alors que, chez le chien, la sécrétion n'est plus que de 1/50.

Bidder et Schmidt ont recherché les quantités de bile, sécrétées par divers animaux, rapportées à l'unité de poids d'animal et à l'unité de temps :

Quantités de bile rapportées à 1 kilogramme d'animal, exprimées en grammes.

PRODUITS DE SÉCRÉTION	CHAT I	CHAT II	CHIEN	MOUTON	LAPIN	OIE	CORNEILLE
Bile sécrétée en 1 heure . .	0,608	1,003 à 1,185	0,824	1,059	5,707	0,491	3,004
Matériaux secs.	0,034	0,063	0,042	0,056	0,103	0,044	0,219
Bile sécrétée en 24 heures.	14,500		19,990	25,416	136,84	11,784	72,086
Matériaux secs.	0,816		0,998	1,344	2,107	0,816	5,256

La première colonne est relative au chat soumis à un régime mixte ordinaire; la deuxième se rapporte au même animal, à la suite d'un régime azoté très substantiel; les chiffres des vingt-quatre heures sont obtenus par le calcul et n'ont, par suite, aucune valeur absolue; ceux de la cinquième et de la septième colonne paraissent exagérés; mais tous, par leur ensemble, montrent que la sécrétion est considérable.

Chez le chien, la quantité de bile sécrétée par kilogramme, dans les vingt-quatre heures, varie entre $12^{gr},2$ et $28^{gr},4$ (Nasse), et renferme en totalité une moyenne de 9 grammes de matériaux fixes (Bischoff et Voit).

Chez l'homme, la quantité sécrétée dans les vingt-quatre heures a été évaluée, suivant les auteurs, à 1 kilogramme en totalité, ou à 22 grammes par kilogramme; ce dernier chiffre paraît exagéré (Wurtz). Ranke donne le chiffre moyen de $13^{cc},52$ avec $0^{gr},44$ de résidu solide par kilogramme d'individu; ces résultats ont été obtenus sur un homme atteint de fistule biliaire donnant dans les poumons, et expectorant la bile; cet individu, du poids de 47 kilogrammes, rendait en moyenne, dans les vingt-quatre heures, 652 grammes de bile contenant $20^{gr},62$ de matériaux fixes.

Wittig a observé un autre cas de fistule biliaire chez une femme qui excrétait dans les vingt-quatre heures $532^{cc},8$ de bile.

5. MODES D'OBTENTION DE LA BILE.

Le moyen le plus simple d'obtenir de la bile consiste à prendre le contenu de la vésicule biliaire chez l'homme et les animaux, après leur mort; mais le produit est alors mélangé au liquide muqueux provenant des glandes contenues dans l'épaisseur des parois de la vésicule.

Pour avoir de la bile tout à fait pure, on doit la recueillir telle qu'elle sort du canal hépatique avant son entrée dans la vésicule, et pour cela, on pratique des fistules biliaires artificielles, comme l'a fait Schwann le premier.

Chez l'homme, divers auteurs ont eu la bonne fortune de pouvoir profiter de fistules accidentelles : à Ranke et Wittig nous pouvons ajouter Westphalen, Jacobsen, etc.

On a vu précédemment que, pour étudier l'action de la bile sur la digestion

pepsique, dans l'estomac même, Oddi avait pratiqué une fistule entre cet organe et la vésicule biliaire.

I. ÉTUDE CHIMIQUE DE LA BILE.

1. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DE LA BILE.

La bile pure et fraîche est un liquide clair, non filant, inodore, de coloration variable suivant les espèces : jaune-orangé ou jaune-brunâtre chez les carnivores; elle est verte chez les herbivores. Sa saveur est amère, avec un arrière goût nauséeux. Par son séjour dans la vésicule, la bile contracte une odeur aromatique particulière qui rappelle un principe qu'on trouve dans la bile du bœuf, mais non dans la bile humaine. Sa couleur se modifie, elle se fonce en devenant verdâtre; et par suite d'une résorption de la partie aqueuse et de son mélange avec le mucus, elle devient épaisse, filante et visqueuse.

A l'autopsie, la couleur est très variable et varie du jaune pâle au noir, en passant par toutes les teintes intermédiaires; sa consistance est plus épaisse. La bile mousse fortement; elle peut même être poisseuse, mais d'autres fois elle est plus ou moins diffluente.

Dans certains cas dont la cause est mal connue, la bile de la vésicule peut être incolore au moment de l'autopsie; Ritter attribue ce fait à la précipitation de la matière colorante, par suite de l'acidité contractée par la bile, pendant son séjour dans la vésicule. On a même observé des cas de bile bleue, sans qu'on eût à invoquer la présence du cuivre (Andouard).

La densité de la bile varie, chez l'homme, de 1020 à 1035 ; on donne même, comme chiffre inférieur, 1010 (Jacobsen). Recueillie à l'état frais, sa réaction est toujours neutre ou légèrement alcaline. Elle ne renferme pas d'éléments organisés particuliers, sauf quelques cellules épithéliales qui proviennent des canaux hépatiques et biliaires et qui se déposent par le repos. On observe rarement des cristaux de cholestérine dans la bile humaine.

La bile présente des caractères optiques spéciaux. Fraiche, elle donne une bande d'absorption entre D et E, plus près de D; au bout de quelque temps et par suite d'une altération de la matière colorante, elle devient dichroïque, verte par transmission en couche mince, rouge en couche épaisse; à ce moment, elle présente au spectroscope quatre bandes d'absorption, la première entre B et C, la deuxième avant D, la troisième après D, et la quatrième avant la raie E dont la représentation est analogue à celle des deux bandes de l'oxhyémoglobine (voir fig. 6, p. 14, Analise chim. de liquides et tissus de l'organisme).

Un séjour prolongé dans la vésicule biliaire provoque la formation d'un dépôt de globules gras et de fines granulations de phosphate de chaux.

La bile possède un pouvoir tinctorial intense; elle possède aussi la propriété de dissoudre les graisses (savon biliaire). Ajoutée en très minime proportion à du sang frais, elle provoque instantanément la dissolution des globules dont l'hémoglobine peut cristalliser.

Abandonnée à elle-même, à l'abri de l'air, elle subit une fermentation spéciale, prend une teinte fauve et une odeur infecte, en même temps qu'une réaction fortement alcaline; plus tard, le liquide devient acide par suite de la formation d'acides gras, et il se dépose un sédiment de matières colorantes biliaires.

2. PRINCIPES CONSTITUANTS DE LA BILE.

La bile est caractérisée essentiellement par la présence de sels alcalins d'acides spéciaux, dits acides biliaires, et de matières colorantes biliaires, à côté desquels se trouve de la cholestérine.

Elle renferme : 1° comme *principes chimiques constitutifs normaux* : des *acides biliaires, glycocholique et taurocholique*, à l'état de sels alcalins, chez l'homme et certains animaux, et pouvant être remplacés par d'autres composés du même ordre dans d'autres espèces : acides *hyotaurocholique* et *hyoglycocholique* chez le porc; acide *chénotaurocholique* dans la bile d'oie, etc.; des matières colorantes biliaires, *bilirubine* et *biliverdine;* de la *cholestérine*; de la *lécithine*, de la *choline* et de l'*urée* (traces); des *graisses* (palmitine, stéarine, oléine), et les *savons alcalins* correspondants; du *glycérophosphate de soude;* de la *mucine;* un *ferment diastasique;* des *chlorures de sodium* et de *potassium;* des *phosphate* et *carbonate* (?) *de soude, phosphates de chaux* et de *magnésie;* des traces de *fer*, de *manganèse*, de *silice*, et souvent de *cuivre;* enfin, comme *gaz*, uniquement de *l'acide carbonique* (Pflüger et Bogoljubow).

2° Comme *principes anormaux :* de la *glucose*, trouvée dans la bile humaine par Frerichs et St-kwis; sauf dans les cas de diabète, comme celui qu'a signalé Neukomm, cette glucose paraît être un produit de diffusion, *post mortem*, du foie dans la bile (Cl. Bernard); de *l'acide lactique* (dans la bile acide); des traces de *composés albuminoïdes* et de *leucine* (Jacobsen); de *l'albumine* (chez l'embryon); de la *tyrosine* à côté de la leucine (typhus); du *sang* et du *pus*.

La bile peut encore contenir divers corps qui sont de véritables *produits de décomposition :* les acides choloïdique et cholalique, la dyslysine, la taurine, l'ammoniaque; et comme produits de décomposition putride : de la triméthylamine (Jacobsen), de l'ammoniaque, de l'acide sulfureux, des acides gras volatils, acétique et valérique; des sulfates de sodium et d'ammonium; des phosphates de chaux et ammoniaco-magnésien.

3° Des *principes excrétés après leur introduction dans l'économie*. Ceux qui passent dans la bile sont : le *plomb*, l'*arsenic*, l'*antimoine*, le *cuivre*, et la plupart des *métaux* proprements dits, l'*iodure de potassium*, le *salicylate de soude*, l'*essence de térébenthine*, etc., le *sucre de raisin* et le *sucre de canne* injectés dans le sang en quantité un peu considérable (Cl. Bernard, Mosler); tandis que le calomel, l'acide benzoïque, la quinine n'y passent pas. L'injection d'eau dans le sang rend simultanément les urines et la bile albumineuses.

3. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DE LA BILE.

La bile fraîche possède une réaction alcaline. Abandonnée au contact de l'air, elle devient acide, par suite d'une fermentation primaire qui donne naissance à

des acides gras qui se déposent avec des cristaux de cholestérine; puis s'établit la fermentation putride qui s'accompagne d'une réaction alcaline, probablement due à la formation de triméthylamine provenant de la décomposition de la choline; en même temps les divers principes constituants se décomposent en produits divers qui ont été énumérés précédemment.

L'addition d'alcool ou d'acide acétique détermine la formation d'un précipité de mucine, dans la bile qui provient de la vésicule; ce précipité floconneux est plus ou moins coloré par des pigments qu'il entraîne avec lui. C'est à la mucine que la bile doit d'être filante.

Après élimination de la mucine et filtration, la bile, traitée par les acides minéraux, chlorhydrique ou sulfurique, donne un précipité poisseux d'acides biliaires, insoluble dans l'eau et l'éther, mais soluble dans l'alcool.

La bile, débarrassée du mucus par l'alcool, se décolore par agitation avec le noir animal. L'extrait alcoolique, concentré et additionné d'éther, donne naissance, par le repos, à un précipité amorphe, sirupeux, incolore ou jaunâtre, formé par le mélange des sels biliaires qui cristallisent à la longue, surtout au froid (bile cristallisée de Plattner). L'éther surnageant renferme la cholestérine et les corps gras.

La bile ou son extrait alcoolique, coloré ou non, traitée par l'acétate neutre de plomb, donne un précipité formé principalement de glycocholate de plomb; le liquide filtré, additionné de sous-acétate de plomb, donne un nouveau précipité en grande partie formé de taurocholate de plomb.

La bile légèrement acidulée ou filtrée, ou la solution, additionnée d'un peu d'acide acétique, de bile cristallisée de Plattner, précipite l'albumine, la syntonine, la gélatine, les alcaloïdes, mais non les peptones (R. Maly); le précipité contient les acides biliaires.

La bile doit à ses sels spéciaux la propriété de dissoudre les globules sanguins, aussi bien dans un verre à réactif, qu'après son injection dans les veines; cette dissolution qui met la matière colorante du sang en liberté, est suivie d'une apparition de bilirubine dans les urines. Le même fait s'observe après l'injection dans les veines d'une solution de sel biliaire incolore (Frerichs), d'eau pure (Hermann), de chloroforme ou d'éther (Nothnagel), d'hémoglobine (Kühne), et, en général, de toute substance qui porte atteinte à l'intégrité du globule sanguin et fait extravaser l'hémoglobine qui entre en dissolution dans le plasma.

La bile présente un certain nombre de réactions caractéristiques de ses éléments essentiels. Quand on ajoute, à quelques centimètres cubes de bile, une parcelle de saccharose, puis son volume d'acide sulfurique concentré, en ayant soin de laisser tomber l'acide au fond du verre, il se forme à la surface de séparation des deux liquides une zone colorée en rouge; le tout prend une teinte uniforme rouge pourpre, fugace, lorsqu'on mélange vivement les deux couches. Cette réaction, due à Pettenkofer, caractérise non seulement les acides biliaires et l'acide cholalique qui en dérive, mais aussi l'acide lithofellique des bézoards orientaux.

Cette réaction, sur laquelle nous reviendrons plus tard à propos des acides biliaires, est due à l'action du furfurol qui prend naissance par la réaction de l'acide sulfurique sur le sucre. En effet, il suffit de prendre une goutte de furfurol, de l'étendre de 10 centimètres cubes d'eau pour obtenir la coloration rouge

sang avec l'acide cholalique, aussitôt qu'on ajoute de l'acide sulfurique (R. Maly, Jahrb., 1888).

La bile, même en solution très étendue, mais renfermant encore ses pigments, additionnée, dans un verre à pied, d'acide nitrique versé doucement de façon à occuper le fond du vase, donne naissance, à la surface de séparation, à une série de teintes dont la succession est caractéristique; la coloration est successivement verte, bleue, violette, rouge et enfin jaune. Cette nouvelle réaction appartient aux matières colorantes de la bile (Gmelin). Elle peut encore se produire avec la solution chloroformique jaune qu'on obtient en agitant de la bile fraîche, légèrement acidulée, avec du chloroforme.

4. COMPOSITION DE LA BILE.

La science est riche en analyses de la bile, aussi bien de l'homme que des animaux; mais, tandis que chez ces derniers, les fistules biliaires permettent d'opérer sur de la bile pure, chez l'homme il n'en est plus de même. Les analyses ne peuvent être exécutées que dans des circonstances exceptionnelles, mort subite par traumatisme, exécution capitale, et n'ont porté le plus souvent que sur le liquide accumulé dans la vésicule biliaire et, par suite, mélangé de mucus. Telles sont les analyses données par Frerichs, Gorup-Besanez, Jacobsen, Hoppe-Seyler, Ritter, etc...; une seule, celle de Jacobsen, est relative au produit d'une fistule biliaire de la vésicule.

Le tableau suivant donne la composition de la bile cystique fraîche chez l'homme; les analyses de Frerichs concernent deux cas de mort accidentelle, celles de Gorup-Besanez, deux morts par décapitation :

5. ANALYSES DE LA BILE.

Analyse de bile humaine fraîche.

ÉLÉMENTS ANALYTIQUES pour 1.000 PARTIES	FRERICHS		GORUP-BESANEZ	
	I JEUNE HOMME de 18 ans	II JEUNE HOMME de 22 ans	III HOMME de 49 ans	IV FEMME de 29 ans
Eau	889,9	859,3	811,9	891,8
Matériaux fixes	110,1	140,7	188,1	108,2
Sels biliaires	72,2	91,4	107,9	56,5
Graisse	3,2	9,2	47,3	30,9
Cholestérine	1,6	2,6		
Mucus et matière colorante	26,6	29,8	22,1	14,5
Sels minéraux	6,5	7,7	10,8	6,3

Ritter a publié quinze analyses de bile, faites aussitôt après la mort, d'individus qui ont succombé à des causes diverses : mort subite, suicide, assassinat, décapitation, éclat d'obus, etc.; nous les rapportons en détail :

Analyses de la bile humaine pour 1.000 parties (Ritter).

SEXE ET AGE		RÉSIDU FIXE	MATIÈRES organiques	MATIÈRES inorganiques.	GLYCOCHOLATE de soude	TAUROCHOLATE de soude	EXTRAIT éthéré	CHOLESTÉRINE
Sexe masculin.	14 ans	131,4	120,0	11,4	41,9	29,10	»	»
	21 ans	129,0	118,8	10,2	39,6	16,40	»	»
	23 ans	117,6	111,7	5,9	40,9	25,10	»	»
	25 ans	128,2	122,2	5,8	44,9	23,25	3,1	1,6
	28 ans	156,4	147,1	9,3	56,9	32,04	3,7	1,6
	38 ans	129,0	118,8	10,2	39,6	16,40	»	»
	40 ans	117,5	138,9	8,6	58,9	30,10	3,6	1,8
	43 ans	136,4	—	»	51,2	21,14	»	»
	48 ans	148,6	—	»	50,1	42,88	»	»
	51 ans	109,2	103,5	5,7	43,9	29,10	3,2	0,9
	62 ans	134,1	126,9	7,2	51,4	38,84	2,8	»
	69 ans	142,5	134,3	8,2	49.9	36,10	2,9	1,7
Moyenne		134,1	121,2	8,25	47,4	28,36	3,5	1,5
Sexe fémin n.	17 ans	126,1	119,4	6,7	53,10	15,90	»	»
	35 ans	119,7	112,3	6,4	56,48	25,52	4,2	1,9
	39 ans	125,9	—	»	39,70	24,32	»	»
Moyenne		123,9	115,8	6,55	49,76	21,91	4,2	1,9
Moyenne générale. .		129,0	120,0	7,10	48,58	25,13	3,85	1,7

Sous le nom d'extrait éthéré, Ritter comprend la cholestérine, les corps gras, l'urée et quelques autres matières, comme la choline.

Nous avons dit que Jacobsen a pu étudier une bile de fistule vésiculaire ; le liquide avait une densité de 1010,5 à 1010,7 et contenait de 2,23 à 2,28 pour 100 de matériaux solides. Le résidu de la dessication possédait la composition suivante, rapportée à 100 parties d'extrait :

Glycocholate de soude.		46,8	
Graisses neutres.		0,4	
Palmitate et stéarate de soude		6,4	
Cholestérine		2,5	
Lécithine.		0,2	
Résidu insoluble dans l'eau et l'alcool.		8,1	
Chlorure de sodium	24,51 (?)	37,6	65,16 (?)
Chlorure de potassium.	1,27		3.39
Carbonate de soude	4,18		11,11
Phosphate trisodique.	5,98		15,90
Phosphate tricalcique.	1,67		4,44
Oxyde ferrique.	0,01		»
	37,62	100,0	Pour 100,00 de cendres.

Cette bile ne contenait pas de taurocholate et ne donnait pas de taurine par la baryte, bien que Jacobsen ait indiqué, dans d'autres cas, la présence de 0,021 à 0,925 de soufre dans le résidu de l'évaporation de la bile; il a même obtenu une

fois le chiffre élevé de 2,67 de soufre pour 100 de bile sèche, ce qui est confirmé par les résultats de Bischoff et Lossen qui donnent, comme richesse de l'extrait sec de la bile, en soufre, les quantités de 0,83 à 2,99 pour 100. Ces résultats si différents sont la preuve des variations très grandes que peut éprouver la proportion de taurocholate de soude dans la bile de l'homme.

La quantité de chlorure de sodium trouvée par Jacobsen, 24,51, paraît en outre exagérée; il y a là, presque certainement, une erreur (Wurtz).

Hoppe-Seyler, Trifanowski et Socoloff ont, chacun de leur côté, publié une analyse moyenne de la bile recueillie sur des cadavres humains, sans aucune affection pathologique du foie; les résultats sont rapportés à 1.000 parties de bile :

Analyses de la bile de cadavres humains.

PRINCIPES CONSTITUANTS POUR 1000 PARTIES	SOCOLOFF	HOPPE-SEYLER	TRIFANOWSKI
Glycocholate de soude	49,04 (1)	30,3	4,37
Taurocholate de soude	15,67	8,7	19,25
Cholestérine	»	3,5	3,35
Lécithine	»	5,3	0.17
Graisses neutres	»	7,3	3,59
Savons	14,58	13,9	16,32
Mucine	»	12,9	12,98
Principes organiques insolubles dans l'alcool	37,24	1,4	14,59
Phosphate de fer	»	0,166	»

(1) Le glycocholate de soude de Socoloff, dosé par différence, entre le précipité éthéré des sels biliaires et le taurocholate calculé d'après la quantité de soufre, est mélangé d'un peu de chlorures alcalins.

L'échantillon moyen de bile renfermait 0,516 pour 100 de soufre (H. Seyler), et 0,92 (Socoloff).

Les analyses que nous venons de citer démontrent que la composition de la bile est loin d'être constante; la proportion des sels biliaires en particulier varie dans des limites très étendues, de 39 à 108 grammes pour 1.000.

Ritter a recherché la proportion des deux sels biliaires dans la bile humaine; il a trouvé que, chez l'homme, la bile contient, sur 100 de sels biliaires, de 27,82 à 46,12 (moyenne 36,97) de taurocholate; celle de la femme en renferme, en moyenne, 30,78. On peut donc admettre que, dans la bile humaine, le taurocholate forme environ le tiers du poids total de l'ensemble des sels biliaires.

On n'a fait aucun dosage précis de la matière colorante de la bile.

6. COMPOSITION DE LA BILE CHEZ LES ANIMAUX.

Le tableau suivant donne, d'après Gorup-Besanez, des analyses déjà anciennes, et par suite faites très sommairement, de la bile de divers animaux :

Analyses de la bile d'animaux divers.

PRINCIPES CONSTITUANTS pour 1000 PARTIES	BOEUF — BERZÉLIUS	PORC — GUNDLACH et STRECKER	POISSON (SCHLOSSBERGER)	REPTILE (SCHLOSSBERGER)	OIE — MARSSON	KANGOUROU — SCHLOSSBERGER
Eau	904,4	888.0	994,8	904,2	800,2	858,7
Matières solides	95,6	112,0	55,2	95,8	199,8	141,3
Sels biliaires	80,0	83,8	36,3	84,6	170,6	75,9
Graisses		22,3	2,3	0,3	3,6	10,9
Mucus et matières colorantes	3,0	5,7	14,8	8,9	25,6	43,4
Sels fixes	12,6	»	»	2,0	»	11,1

D'après Otto, la bile d'oie contient : eau 77,6 ; mucus 3,1 ; graisses, cholestérine et pigments 0,3 ; sels biliaires 19 ; le tout rapporté à 100 de liquide.

Hoppe-Seyler a étudié comparativement, chez le chien à jeun, la composition de la bile provenant d'une fistule temporaire et celle de la vésicule biliaire ; les résultats consignés dans le tableau suivant montrent, de la façon la plus nette, l'influence du séjour de la bile dans la vésicule biliaire sur le produit de la sécrétion du foie qui s'y concentre et s'enrichit en mucine :

Analyses de la bile du chien.

PRINCIPES CONSTITUANTS pour 1.000 PARTIES.	BILE HÉPATIQUE I	BILE HÉPATIQUE II	BILE CYSTIQUE III	BILE CYSTIQUE IV
Mucine	0,53	1,70	4,54	2,45
Taurocholate alcalin	34,60	34,02	119,59	126,02
Savons	1,27	1,10	31,55	1,04 (?)
Cholestérine	0,74	0,49	4,49	1,33
Lécithine	1,18	1,21	26,92	9,30
Graisses	3.35	2.39	28,41	0,83 (?)
Matières organiques solubles dans l'alcool	4,42	5,43	9,73	2.74
Matières minérales insolubles dans l'alcool	4 08	»	1,99	»
Sulfate de potasse	0,22	»	0,04	»
Sulfate de soude	0,46	»	0,50	»
Chlorure de sodium	1,85	»	0,15	»
Carbonate de sodium	0,56	»	0,05	»
Carbonate de chaux	0,30	»	0,19	»
Phosphate tricalcique	0,39	»	0,80	»
Phosphate ferrique	0,21	»	0,17	»
Magnésie	0,09	»	0.09	»

La bile de chien, d'oie, de poissons, de reptiles et de grenouille contient surtout du taurocholate de soude et très peu de glycocholate (qui n'existerait même pas du tout dans la bile de chien) ; la proportion inverse a lieu pour la bile de porc ; enfin, les deux sels se trouvent à peu près en quantités égales dans la bile de bœuf. En outre, chez les poissons de mer, la potasse l'emporte sur la soude, tandis que l'inverse a lieu pour les poissons d'eau douce.

Le taurocholate de soude renferme 6 pour 100 de soufre et le taurocholate de

potassium 5,8 pour 100; le soufre existe aussi dans les acides hyotaurocholique et chénotaurocholique, spéciaux à la bile de porc et à la bile d'oie. On peut donc doser avec une certaine exactitude la proportion de ces acides biliaires sulfurés, d'après la quantité de soufre contenue dans la bile examinée.

Les chiffres suivants représentent la proportion de soufre contenu dans 100 grammes d'extrait alcoolique de bile purifiée, desséchée à 110 degrés :

Quantité de soufre pour 100 d'extrait biliaire.

ANIMAUX	SOUFRE	AUTEURS DES ANALYSES
Ours	5,84	Bensch.
Loup	5,03	Idem.
Renard	5,96	Idem.
Mouton	5,71	Idem.
Chèvre	5,20	Idem.
Veau	4,88	Idem.
Bœuf	3,58	Idem.
Porc	0,33	Idem.
Poule	4,96	Idem.
Chien	6,21	Idem.
Poisson	5,55	Idem.
Brochet	5,77	Strecker.
Morue	5,66	Idem.
Turbot	5,91	Idem.
Perche	5,99	Idem.
Pleuronectes maximus	5,91	Idem.
Kangourou	2,47	Schlossberger.
Python tigris	6,04	Idem.
Esturgeon	5,12	Idem.
Oie	6,34	Marsson.
Beo anacondo	6,24	Schlieper.
Homme	1,46	Bischoff et Lossen.
Idem	0,021 - 2,67	Jacobsen.
Idem	1.13 - 1,67	Socoloff.
Idem	0,52	Hoppe-Seyler.

Bischoff et Lossen ont trouvé, sur quatre-vingts observations relatives à l'homme, une proportion maximum de soufre de 2,99 et un minimum de 0,83. On a vu précédemment que, dans un cas de fistule biliaire, Jacobsen n'avait pas trouvé de soufre, ce qui indiquait l'absence de taurocholate, tandis que, dans d'autres cas, et notamment chez des sujets morts d'affections diverses, il en avait obtenu de 0,02 à 0,925 pour 100 d'extrait biliaire.

7. CENDRES DE LA BILE.

La bile ne paraît pas contenir de sulfates préexistants; ceux qui ont été dosés dans les cendres de la bile, résultent de l'oxydation du soufre des composés organiques et de leur transformation en sulfates, par suite de la réaction secondaire de l'acide sulfurique, d'abord formé, sur certains sels, tels que les carbonates alcalins qui proviennent eux-mêmes de la décomposition des sels biliai-

res et des savons alcalins. De même, une partie de l'acide phosphorique trouve sa source dans la lécithine.

Nous avons cité déjà diverses analyses des cendres de la bile, chez l'homme (Jacobsen) et chez le chien (Hoppe-Seyler). Nous résumons, dans le tableau suivant, les résultats de l'analyse des cendres de la bile de bœuf par H. Rose, et ceux de Jacobsen pour la bile humaine, rapportés à 100 grammes de résidu salin minéral.

Composition des cendres de la bile.

BILE DE BŒUF (H. ROSE)	POUR 100	BILE HUMAINE (JACOBSEN)	POUR 100
Chlorure de potassium.	27,70	Chlorure sodique.	65,16
Potasse.	4,80	Chlorure potassique.	3,39
Soude.	36,73	Carbonate de soude	11,11
Chaux	1,43	Phosphate de soude.	15,91
Magnésie.	0,53	Phosphate de chaux.	4,44
Oxyde ferrique.	0,23	Acide sulfurique	0,00
Oxyde mangano-manganique . . .	0,12		
Acide phosphorique.	10,45		
Acide sulfurique.	6,39		
Acide carbonique	11,26		
Acide silicique.	0,36		

La bile contient toujours du fer ; chez l'homme, la proportion de ce métal varie de 4 à 10 dix-millièmes; Young, Kunkel et Hoppe-Seyler en ont d'ailleurs déterminé la proportion dans la bile de diverses origines; ils ont trouvé, pour 1000 de bile :

Richesse de la bile en fer, pour 1000.

	YOUNG	KUNKEL	HOPPE-SEYLER
Dans la bile humaine.	0,04 à 0,10	»	0,062
Dans la bile de bœuf.	0,03 à 0,06	»	»
Dans la bile de chien	0,16	0,036 à 0,093	0,063 à 0,078

8. GAZ DE LA BILE.

La bile renferme, en dissolution, des gaz oxygène et azote en minime proportion, le dernier pouvant même faire complètement défaut, et de l'acide carbonique en plus grande quantité. Une partie du gaz carbonique est libre et déplaçable par le vide de la pompe à mercure, l'autre partie ne se dégageant qu'après addition des acides. La proportion d'acide carbonique diminuerait par le séjour de la bile dans la vésicule (Bogoljubow).

Les chiffres qui suivent sont dus à Pflüger, et relatifs à des animaux privés de vésicule biliaire, de façon à obtenir directement la bile par le canal cholédoque ; ils sont rapportés à 100 centimètres cubes de liquide, et calculés à 0 degré et 1 mètre de pression.

Gaz de la bile cystique du chien.

ÉLÉMENTS	I RÉGIME HERBACÉ	II ALIMENTATION AZOTÉE
Oxygène	0cc,2	0cc,0
Azote	0 ,4	0 ,6
Acide carbonique obtenu par le vide seul	14 ,4	5 ,0
Acide carbonique dégagé par l'acide phosphorique	41 ,7	0 ,62

9. ÉTUDE DES ÉLÉMENTS CONSTITUANTS DE LA BILE.

A. Acides biliaires et produits de dédoublement.

La bile de l'homme et d'un grand nombre d'animaux renferme les sels sodiques (ou potassiques) des *acides glycocholique* et *taurocholique;* dans la bile du porc, ces acides sont remplacés par des acides spéciaux, acides *hyoglycocholique* et *hyotaurocholique* (Strecker, Gundlach); la bile d'oie renferme aussi un acide biliaire particulier, l'acide *chénotaurocholique;* enfin le guano contient l'acide *guanocholique* (Hoppe-Seyler); et, dans les bézoards orientaux, on trouve les acides *lithofellique* et *lithobilique*. Nous allons faire l'histoire chimique de ces principes et de leurs produits de dédoublement.

1. Acide glycocholique (Lehmann).

$C^{26}H^{43}AzO^{6}$.

L'acide glycocholique, obtenu pour la première fois cristallisé par Gmelin, a été étudié par Strecker qui lui avait donné le nom d'*acide cholique*. Lehmann a proposé la dénomination d'acide glycocholique, qui rappelle son dédoublement caractéristique en glycocolle et acide cholalique.

Propriétés. — L'acide glycocholique est un corps solide, blanc, cristallisé en fines aiguilles brillantes et soyeuses, peu soluble dans l'eau froide (3.3 pour 1.000), plus soluble à l'ébullition (8,3 pour 1.000), très soluble dans l'alcool, presque insoluble dans l'éther.

La solution aqueuse se trouble par addition d'eau et même d'éther; elle dévie le plan de polarisation à droite, comme la solution aqueuse de ses sels. Le pouvoir rotatoire de la solution alcoolique de l'acide libre est de $\alpha_D = +27°,2$ pour le jaune. Sous l'influence de la chaleur, il fond et se décompose.

L'acide sulfurique concentré le dissout, et, à chaud, lui enlève une molécule d'eau pour le transformer en un composé amorphe, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'*acide cholonique :*

$$C^{26}H^{41}AzO^{5}.$$

Les acides et les bases le dédoublent, à chaud et en présence de l'eau, en acide cholalique et glycocolle (Strecker).

$$\underset{\text{Ac glycocholique.}}{C^{26}H^{43}AzO^{6}} + H^{2}O = \underset{\text{Ac. cholalique.}}{C^{24}H^{40}O^{5}} + \underset{\text{Glycocolle.}}{C^{2}H^{5}AzO^{2}}.$$

L'action prolongée des acides, à chaud, transforme l'acide cholalique en produits de deshydratation, l'acide choloïdique $C^{24}H^{38}O^{4}$, et en dyslysine $C^{24}H^{36}O^{3}$.

L'acide glycocholique est monobasique; ses sels alcalins et alcalino-terreux sont seuls solubles dans l'eau; tous les glycocholates sont solubles dans l'alcool.

La solution aqueuse des sels solubles dans l'eau donne, par l'acétate de plomb, un précipité blanc de glycocholate de plomb soluble dans l'alcool à 95 degrés; l'ébullition du sel plombique avec une solution aqueuse de carbonate de soude régénère du glycocholate de soude soluble, et il reste du carbonate de plomb insoluble. La saveur des glycocholates alcalins est, à la fois, sucrée et amère.

L'acide glycocholique et ses sels donnent la réaction de Pettenkofer : additionnés d'une parcelle de saccharose et de quelques centimètres cubes d'acide sulfurique concentré, ils donnent, par une douce chaleur, une coloration violette ou pourpre qui disparaît par addition d'eau.

Le liquide coloré précédent, fortement étendu d'alcool jusqu'à ce que le violet du spectre soit seul absorbé, présente deux bandes d'absorption au spectroscope: l'une en avant et près de F, l'autre entre D et E, plus près de E; la solution concentrée ne donne que la seconde bande (Schenk).

Préparation. — 1° La bile cristallisée de Plattner, obtenue en précipitant par l'éther l'extrait alcoolique de la bile de bœuf décolorée par le noir animal, est redissoute dans l'eau et traitée par l'acétate de plomb. Le précipité blanc de glycocholate de plomb, lavé par décantation et séché, est décomposé en solution alcoolique chaude par un courant d'hydrogène sulfuré; on sépare par filtration le sulfure de plomb, et l'on concentre la solution alcoolique d'acide glycocholique; l'addition d'éther détermine sa précipitation sous la forme d'une masse poisseuse qui cristallise peu à peu. On pourrait encore remplacer l'éther par de petites quantités d'eau qui donneraient naissance à un dépôt cristallisé d'acide biliaire.

2° On peut traiter directement la bile décolorée par l'acétate de plomb; le précipité de glycocholate plombique, mélangé d'un certain nombre d'impuretés, sera ensuite décomposé comme il vient d'être dit.

Au point de vue de l'origine de la bile, Hüfner a remarqué que la préparation de l'acide glycocholique réussit toujours bien avec la bile de taureau, moins bien avec celle de vache; jamais la bile de veau ne donne de cristaux. L'auteur n'a rien observé de net en ce qui concerne l'espèce de l'animal et la nature de l'alimentation.

2. Acide taurocholique.

$C^{26}H^{45}AzSO^{7}$.

L'acide taurocholique de Lehmann est l'*acide choléique* de Strecker qui a découvert son dédoublement en acide cholalique et en un corps sulfuré, la taurine.

Propriétés. — Cet acide constitue un corps solide, blanc, cristallisé en aiguilles fines et soyeuses, mais déliquescentes, et à forte réaction acide; il est soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Les solutions aqueuses et alcooliques d'acide taurocholique dévient la lumière

polarisée à droite ; le pouvoir rotatoire pour le jaune est $[\alpha]_D = + 24°,5$. Les solutions de ses sels agissent dans le même sens. Parkes a observé, pour l'acide extrait de la bile du chien, une déviation à gauche ; il a mesuré dans ce cas un pouvoir spécifique pour le jaune de $(\alpha)_D = -25°$. Y a-t-il là un cas d'isomérie physique ?

Sous l'influence de la chaleur, l'acide taurocholique fond en partie et se décompose.

Les acides et les bases en solution aqueuse, et même l'eau seule, décomposent, à chaud, l'acide taurocholique en acide cholalique et en taurine :

$$\underset{\text{Ac. taurocholique.}}{C^{26}H^{45}AzSO^7} + H^2O = \underset{\text{Ac. cholalique.}}{C^{24}H^{40}O^5} + \underset{\text{Taurine.}}{C^2H^7AzSO^3}.$$

Cet acide est donc beaucoup moins stable que l'acide glycocholique ; aussi se dédouble-t-il le premier, dans l'intestin, et quand la bile est abandonnée, à l'air, à la putréfaction.

L'acide taurocholique est aussi monobasique, et ses sels alcalins et terreux sont solubles dans l'eau. Cette solution est précipitée, non par l'acétate neutre, mais par le sous-acétate de plomb ; le précipité plombique se dissout également dans l'alcool chaud.

La solution d'un taurocholate alcalin, additionné d'un acide, à froid, ne se trouble pas par suite de la solubilité de l'acide biliaire qui est mis en liberté.

L'acide taurocholique et ses sels donnent la réaction de Pettenkofer.

Préparation. — On part du liquide séparé, par lavage, du précipité de glycocholate obtenu en versant de l'acétate neutre de plomb dans la solution aqueuse de bile cristallisée de Plattner ou de bile simplement décolorée par le noir animal. Le liquide filtré est additionné de sous-acétate de plomb ; le précipité de taurocholate plombique, lavé à l'eau, séché, dissout dans l'alcool fort et bouillant, est décomposé par l'hydrogène sulfuré. La solution alcoolique d'acide biliaire, séparée par filtration du sulfure de plomb, est concentrée, puis additionnée d'éther en excès ; l'acide taurocholique se sépare sous la forme d'une masse poisseuse qui se prend, à la longue, en cristaux fins et soyeux.

3. Acide cholalique.

$C^{24}H^{40}O^5$.

L'acide cholalique est un produit du dédoublement des acides biliaires que l'on vient de décrire ; on le trouve dans l'intestin, dans les excréments, et il apparaît dans la bile en voie de putréfaction.

Cet acide existe à l'état anhydre ou hydraté ; anhydre, il est amorphe ou cristallisé en prismes à quatre pans ; quand il renferme une molécule d'eau de cristallisation, il forme des tables rhomboïdales qui font place à des tétraèdres ou octaèdres vitreux à deux molécules et demi d'eau de cristallisation et efflorescents.

Il est incolore, inodore, de saveur très amère, peu soluble dans l'eau, plus dans l'éther, très soluble dans l'alcool. Ses solutions aqueuses, alcooliques ou salines dévient le plan de polarisation à droite ; son pouvoir rotatoire spécifique varie

suivant son degré d'hydratation, comme le montre le tableau suivant :

Pouvoir rotatoire de l'acide anhydre	$(\alpha)_D = +35°$
Pouvoir rotatoire de l'acide à 2 1/2 aq.	$(\alpha)_D = +50°$
Pouvoir rotatoire de la solution alcoolique du sel sodique	$(\alpha)_D = +31°,4$

L'acide cholalique déplace l'acide carbonique du carbonate de soude; ses sels alcalins sont très solubles; les sels terreux le sont difficilement; les dérivés métalliques sont complètement insolubles.

Il se combine à l'iode et forme, en présence de l'iodure de potassium, un composé défini, répondant à la formule $(C^{24}H^{40}O^{5}I)^{4}IK + nH^{2}O$. Mylius le prépare en dissolvant 2 parties d'acide cholalique et 1 partie d'iode dans de l'alcool et ajoutant 1 partie d'iodure de potassium dans 20 parties d'eau.

L'addition d'une nouvelle quantité d'eau produit un trouble et plus tard un dépôt de fines aiguilles bleues à reflet mordoré. Mise en suspension dans de l'eau, après avoir été d'abord essorée, cette combinaison iodée se dissout et fournit une liqueur bleu indigo entièrement semblable à celle de l'iodure d'amidon.

Le liquide, chauffé dans un tube à essai, jaunit et devient brun après refroidissement; l'addition d'un peu d'iodure de potassium le fait revenir au bleu.

Si, au lieu d'iodure de potassium, on se sert d'acide iodhydrique, on obtient une combinaison analogue à la première, et caractérisée, comme celle-ci, par sa couleur bleu foncé.

Les autres acides biliaires ne se comportent pas de même; l'auteur se sert de cette réaction pour caractériser l'acide cholalique.

Sous l'influence de l'acide chlorhydrique à l'ébullition, ou simplement de l'eau à 190-200 degrés, l'acide cholalique se déshydrate et se transforme successivement en acide choloïdique et en dyslysine :

$$\underset{\text{Ac. cholalique.}}{C^{24}H^{40}O^{5}} - H^{2}O = \underset{\text{Ac. choloïdique.}}{C^{24}H^{38}O^{4}}$$

$$C^{24}H^{38}O^{4} - H^{2}O = \underset{\text{Dyslysine.}}{C^{24}H^{36}O^{3}}.$$

L'acide choloïdique de Demarçay ne paraît pas constituer un corps défini, mais un simple mélange de dyslysine et d'acide cholalique non transformé (Hoppe-Seyler).

L'acide cholalique donne la réaction de Pettenkofer; sous l'influence de l'acide nitrique, il s'oxyde et se décompose en acide oxalique, cholestérique $C^{8}H^{10}O^{5}$ et acides gras volatils.

Les chimistes ne sont pas encore d'accord sur la formule rationnelle de l'acide cholalique.

Latschinoff admet $C^{25}H^{42}O^{5} + nH^{2}O$ pour l'acide cristallisé, et $C^{25}H^{42}O^{5}$ pour l'acide anhydre; il estime que l'acide déhydrocholalique ou déhydrocholique doit s'écrire $C^{25}H^{36}O^{5}$. De même, l'acide choléinique cristallisé serait $C^{25}H^{42}O^{4} + nH^{2}O$ et l'acide anhydre correspondant $C^{25}H^{42}O^{4}$.

Mais Mylius maintient sa formule brute $C^{24}H^{40}O^{5}$, et ne modifie que légèrement celles de constitution de l'acide cholalique, déhydrocholalique et bilianique, en se basant sur la nature des composés que l'on obtient avec ces différents acides.

Ac. cholalique.	Ac. déhydrocholalique.	Ac. bilianique.
$C^{24}H^{40}O^{5}$	$C^{24}H^{34}O^{5}$	$C^{24}H^{34}O^{8}$
$C^{20}H^{31}\left\{\begin{array}{l}CO\,OH\\(CH^{2}OH)^{2}\\CH\,OH\end{array}\right.$	$C^{20}H^{31}\left\{\begin{array}{l}CO\,OH\\(CHO)^{2}\\CO\end{array}\right.$	$C^{19}H^{31}\left\{\begin{array}{l}(CO\,OH)^{3}\\(CO)^{2}\end{array}\right.$

L'acide cholalique serait donc deux fois alcool primaire, une fois alcool secondaire et une fois acide.

Préparation. — On fait bouillir la bile pendant douze à vingt-quatre heures avec de l'eau de baryte saturée, en remplaçant l'eau évaporée ; on filtre, et on sursature le liquide par l'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est lavé à l'eau, redissous dans un peu de potasse, puis additionné d'éther et d'acide chlorhydrique, et on abandonne le tout pendant quelques jours. L'acide cholalique remis en liberté devient cristallin ; la masse de cristaux est exprimée ou essorée, redissoute dans l'alcool, puis additionnée d'eau jusqu'à commencement de trouble persistant ; par le refroidissement et le repos, l'acide cholalique se sépare peu à peu sous la forme d'octaèdres ou de tétraèdres.

Mylius vient d'indiquer un nouveau mode de préparation qui consiste à opérer comme il suit :

On fait bouillir 5 parties de bile avec 1 partie d'une solution de soude caustique à 30 p. 100, pendant vingt-quatre heures, et l'on remplace l'eau au fur et à mesure. On fait passer un courant d'acide carbonique, jusqu'à refus, dans la solution ; on évapore presque à siccité et l'on reprend par de l'alcool à 90 degrés. On ajoute alors une quantité d'eau suffisante pour avoir un liquide à 20 p. 100 d'alcool, qu'on précipite par du chlorure de baryum aussi longtemps qu'il se forme un dépôt (choléate et stéarate de baryte) ; on ajoute de l'acide chlorhydrique au liquide filtré. On essore, on évapore au bain-marie afin d'enlever l'eau interposée ; puis on traite par l'alcool absolu, à plusieurs reprises, et l'on purifie par des cristallisations successives.

4. Dyslysine.

$C^{24}H^{36}O^{3}$.

La dyslysine est un corps solide, blanc, d'aspect résineux, neutre au tournesol, insoluble dans l'eau, l'alcool, les alcalis, les acides chlorhydrique et acétique, presque insoluble dans l'éther, soluble dans les solutions d'acide cholalique et de sels biliaires alcalins. Elle fond à 180 degrés et brûle avec flamme fuligineuse.

Chauffée avec une solution alcoolique de potasse, elle s'hydrate et régénère l'acide cholalique.

5. Acide fellique.

$C^{23}H^{40}O^{4}$.

Cet acide se trouverait dans la bile, à côté de l'acide cholalique, uni au glycocolle et à la taurine sous la forme d'acides glycofellique et taurofellique ; il fond à 120 degrés, cristallise en tables rectangulaires et dévie à droite le plan de pola-

risation. Traité, comme les autres acides biliaires, par le sucre et l'acide sulfurique, il donne une coloration rouge avec teinte bleuâtre, qui disparaît avec addition d'eau. La réaction de Pettenkofer réussit le mieux quand on l'effectue d'après la méthode de Strassburg qui consiste à tremper un papier buvard dans une solution de la substance renfermant un peu de sucre de canne, à faire sécher et à toucher ensuite avec une baguette imprégnée d'acide sulfurique concentré (Schotten, 1887).

L'auteur a étudié cet acide et certains de ses sels, tels que fellates de baryum, de magnésium.

B. Acides biliaires des animaux.

I. Acides de la bile du porc.

La bile de porc contient, à l'état de sels sodiques, au lieu des acides biliaires que nous avons étudiés, deux acides particuliers qui se dédoublent encore, par hydratation, avec production de glycocolle pour l'un, de taurine pour l'autre; mais le second terme de la réaction est un acide différent de l'acide cholalique, l'acide hyocholalique $C^{25}H^{40}O^4$.

1. *Acide hyoglycocholique.*

$C^{27}H^{43}AzO^5$.

Cet acide se présente sous la forme d'une masse résineuse, amorphe, incolore, inodore, de saveur très amère, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool. Cette dernière solution rougit le tournesol et dévie le plan de polarisation à droite; pouvoir rotatoire spécifique:

$$[\alpha]_D = +2^\circ.$$

Les acides et les alcalis dédoublent l'acide hyoglycocholique en glycocolle et acide hyocholalique :

$$\underset{\text{Ac. hyoglycocholique}}{C^{27}H^{43}AzO^5} + H^2O = \underset{\text{Ac. hyocholalique.}}{C^{25}H^{40}O^4} + \underset{\text{Glycocolle.}}{C^2H^5AzO^2}.$$

Préparation. — On sature la bile de porc, décolorée par le noir animal, avec du sulfate de soude cristallisé; l'hyoglycocholate de soude se dépose; on le lave avec une solution saturée de sulfate de soude, et on le décompose par l'acide chlorhydrique à froid. L'acide biliaire est purifié par dissolution dans l'alcool et précipitation par l'eau.

2. *Acide hyotaurocholique.*

$C^{27}H^{45}AzSO^6$.

On ne trouve cet acide qu'en très petite quantité dans la bile de porc; il n'a jamais été obtenu à l'état de pureté. Il se dédouble facilement sous l'influence des bases, des acides et même de l'eau, en taurine et acide hyoglycocholique.

$$\underset{\text{Ac. hyotaurocholique.}}{C^{27}H^{45}AzSO^6} + H^2O = \underset{\text{Ac. hyocholalique.}}{C^{25}H^{40}O^4} + \underset{\text{Taurine..}}{C^2H^7AzSO^3}.$$

3. *Acide hyocholalique.*

$C^{25}H^{40}O^{4}$.

Il cristallise difficilement en petits mamelons insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et dans l'éther, et forme des sels alcalins solubles ; l'acide chlorhydrique chaud le deshydrate, comme l'acide cholalique, et le transforme en hyodyslysine $C^{25}H^{38}O^{3}$.

Les trois acides précédents donnent la réaction de Pettenkofer.

D'après Jolin (1888) la bile de porc renfermerait deux acides hyoglycocholiques et deux acides hyotaurocholiques, désignés par α et β. L'acide α-hyoglycocholique, ainsi que son produit de dédoublement α-hyocholalique, sont ceux que nous venons d'étudier, tandis que les acides β-hyoglycocholique et β-hyocholalique auraient pour formules $C^{26}H^{43}AzO^{5}$ et $C^{20}H^{40}O^{4}$.

II. Acides de la bile d'oie.

1. *Acide chénotaurocholique.*

$C^{29}H^{49}AzSO^{6}$.

Préparation. — Cet acide, particulier à la bile d'oie, y est contenu à l'état de sel de sodium ; on l'en retire par un procédé analogue à celui qui a été décrit en premier lieu, pour la préparation de l'acide glycocholique, sauf qu'on emploie immédiatement, comme réactif de précipitation, le sous-acétate de plomb au lieu de l'acétate neutre.

Propriétés. — C'est un corps amorphe, incolore, soluble dans l'eau et dans l'alcool; les alcalis le dédoublent en acide chénocholalique et taurine.

$$\underset{\text{Ac. chénotaurocholique.}}{C^{29}H^{49}AzSO^{6}} + H^{2}O = \underset{\text{Ac. chénocholalique.}}{C^{27}H^{44}O^{4}} + \underset{\text{Taurine.}}{C^{2}H^{7}AzSO^{3}}.$$

L'acide chénotaurocholique donne la réaction de Pettenkofer.

2. *Acide chénocholalique.*

Produit de dédoublement de l'acide chénotaurocholique, peu étudié; il a été obtenu cristallisé et donne aussi la réaction de Pettenkofer.

III. Acide du guano.

Acide guanocholique.

Corps solide, amorphe, blanc jaunâtre, insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool, que Hoppe-Seyler a retiré du guano du Pérou. Ce composé azoté et non sulfuré donne la réaction de Pettenkofer, comme tous les acides biliaires, et se dissout dans l'acide sulfurique concentré en un liquide verdâtre et fluorescent. Son sel sodique est soluble dans l'eau et dans l'alcool.

IV. Acides des bézoards orientaux.

1. *Acide lithofellique* (Wœhler).

$$C^{20}H^{36}O^{8}$$

Cet acide se trouve dans certains bézoards orientaux qui lui doivent leur fusibilité par la chaleur, tandis que ceux qui sont à base d'acide bézoardique se carbonisent en se couvrant de cristaux jaunes.

C'est un corps solide, incolore, cristallisé en prismes, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'éther; la solution alcoolique rougit le tournesol et dévie faiblement le plan de polarisation à droite; son pouvoir rotatoire pour le jaune est

$$[\alpha]_D = +13^\circ,76 \text{ (Roster).}$$

Il fond à 204-205 degrés et se décompose au-dessus. Ses sels alcalins sont solubles dans l'eau et ont une saveur amère. Chauffé avec du sucre et de l'acide sulfurique, il donne une coloration violette.

2. *Acide lithobilique.*

$$C^{30}H^{72}O^{6}.$$

Cet acide accompagne le précédent dans les bézoards orientaux et s'en distingue par l'insolubilité dans l'eau de son sel de baryum. Il fond à 199 degrés, donne encore la réaction de Pettenkofer, et se colore en violet rouge intense par l'acide chlorhydrique chaud (Roster, 1879).

C. Matières colorantes de la bile.

Pigments biliaires.

La bile doit sa coloration à certaines substances que l'on désigne sous le nom de pigments ou matières colorantes de la bile; les deux principaux de ces pigments sont la *bilirubine*, matière colorante de la bile fraîche, et la *biliverdine*. A ces pigments se rattachent des dérivés assez nombreux, que l'on rencontre également dans l'organisme, et qui sont: la *bilifuscine*, la *biliprasine*, la *bilihumine*, la *bilicyanine*, la *bilipurpurine*, la *cholétéline*, l'*hydrobilirubine*.

Ces divers composés, dont la constitution chimique est encore inconnue, ce qui ne permet pas de les classer dans un groupe chimique déterminé des diverses séries de la chimie organique, dérivent de la bilirubine qui existe primitivement dans la bile, par des processus d'oxydation, de réduction ou d'hydratation.

La bilirubine elle-même paraît provenir de la décomposition de l'hémoglobine, matière colorante du sang normal; en effet, les pigments de la bile apparaissent dans le sang toutes les fois qu'une cause anormale détruit la constitution morphologique du globule sanguin et met la matière colorante en liberté. Aussi les formules des deux corps : l'*hématine*, dérivé immédiat de l'hémoglobine et la *bilirubine*, présentent entre elles une relation très simple :

$$\underset{\text{Hématine.}}{C^{32}H^{32}FeAz^{4}O^{4}} + 2H^{2}O - Fe = \underset{\text{Bilirubine.}}{2C^{16}H^{18}Az^{2}O^{3}}.$$

1. Bilirubine.

$C^{16}H^{18}Az^2O^3$ ou $C^{32}H^{36}Az^4O^6$.

État naturel. — La bilirubine existe en liberté et dissoute, dans la bile de l'homme et des carnivores (porc, chien); elle se trouve accumulée, à l'état de combinaison calcaire insoluble, dans les calculs biliaires qui lui doivent leur coloration rougeâtre quand elle y domine, comme c'est souvent le cas chez le bœuf dont les calculs biliaires peuvent contenir jusqu'à la moitié de leur poids de bilirubine.

Elle existe encore dans le sérum du sang de cheval, dans les urines ictériques brunes, dans les tissus des nouveau-nés, morts peu de temps après leur naissance, dans le placenta, les liquides kystiques, etc.

Propriétés. — La bilirubine est un corps solide, tantôt amorphe et de coloration jaune orange, tantôt cristallisé en tables et en prismes clinorhombiques rouges, qui brunissent peu à peu à la lumière et à l'humidité. Elle est insoluble dans l'eau, presque insoluble dans l'éther, peu soluble dans l'alcool, plus soluble dans le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine, l'alcool amylique et la glycérine, surtout à chaud. Ces solutions sont jaunes ou brunes et possèdent un pouvoir colorant très intense. Une solution chloroformique au 1/40.000e colore encore les tissus en jaune. Par évaporation de ses solutions chloroformiques, benziniques ou sulfocarboniques, elle se dépose sous forme de cristaux.

La bilirubine possède les caractères d'un acide monobasique; aussi se dissout-elle également dans les alcalis, qu'elle colore en rouge jaunâtre ; on peut l'enlever à sa solution chloroformique ou benzinique, par agitation avec une solution aqueuse de potasse ou de soude. Ses solutions alcalines sont précipitées par l'acide chlorhydrique (bilirubine amorphe), et aussi par saturation du liquide avec le sulfate d'ammonium (Méhu). Abandonnées à l'air, elles s'altèrent très rapidement par oxydation et se colorent en vert (biliverdine).

La bilirubine forme une véritable combinaison avec les bases. Les solutions ammoniacales faibles sont précipitées par les chlorures de baryum et de calcium, les sels de plomb, d'argent, etc.; les bilirubinates alcalins sont, en effet, seuls solubles dans l'eau. Les sels obtenus sont neutres ou basiques, suivant que la solution est saturée de bilirubine, ou qu'il y reste un excès d'ammoniaque.

La combinaison calcique, desséchée dans le vide, est d'un vert foncé avec reflets métalliques, et se réduit en une poudre brun rouge; elle a pour formule $(C^{16}H^{17}Az^2O^3)^2Ca$ (H. Seyler).

Stœdeler a proposé, pour la bilirubine, la formule $C^{16}H^{18}Az^2O^3$; Maly, se basant sur la constitution de la bilirubine tribromée (voir ci-dessous), admet $C^{32}H^{36}Az^4O^6$ double de la précédente; enfin Thudichum indique celle de $C^9H^9AzO^2$ en se basant sur l'analyse d'un certain nombre de combinaisons de la bilirubine avec les bases.

D'après les récents travaux de Nencki et Sieber, c'est celle de Maly qui semble devoir être définitivement admise. Pour ces auteurs, la bilirubine se produirait d'après la relation suivante :

$$\underbrace{C^{32}H^{32}Az^4O^4Fe}_{\text{Hématine.}} + 2H^2O - Fe = \underbrace{C^{32}H^{36}Az^4O^6}_{\text{Bilirubine.}}$$

et s'effectuerait dans l'organisme, d'après Quincke, sous l'influence du tissu connectif.

En admettant d'ailleurs cette formule, double de celle de Stœdeler, on n'aurait pas l'inconvénient d'avoir à considérer la bilirubine comme isomère d'un autre composé, l'hématoporphyrine, produit dans des circonstances spéciales :

$$\underset{\text{Hémine.}}{C^{32}H^{31}ClAz^4O^3Fe} + 2BrH + 3H^2O = \underset{\text{Hématoporphyrine.}}{2(C^{16}H^{18}Az^2O^3)} + FeBr^2 + HCl + H^2.$$

C'est pour cette double raison qu'on donne à la bilirubine, de préférence, la formule $C^{32}H^{36}Az^4O^6$.

La bilirubine se dissout, dans l'acide sulfurique concentré et froid, en un liquide brun dans lequel l'addition d'eau détermine la précipitation de flocons vert foncé qui se dissolvent dans l'alcool, avec une belle coloration violette. L'acide chlorhydrique concentré la décompose en donnant une masse brunâtre.

La bilirubine possède un certain nombre de réactions de coloration :

1° *Réaction de Gmelin.* Dans un verre à pied, on verse quelques centimètres cubes d'acide azotique contenant des traces de vapeurs rutilantes, auxquels on superpose, sans le mélanger, le liquide contenant le pigment biliaire. Au bout de quelques instants, on observe, à la limite de contact des deux liquides, une série d'anneaux colorés, de haut en bas, en vert, bleu, violet, rouge, jaune. On peut remplacer l'acide nitrique par un mélange d'azotate de potassium et d'acide sulfurique (Fleichl). Ces colorations sont dues à la formation de produits d'oxydation divers, mais spéciaux pour chacune d'elles; le *vert* est dû à la biliverdine ; le *bleu* à la bilicyanine ; le *violet* à un corps inconnu ou au mélange de deux matières colorantes bleue et rouge; le *rouge* à la bilipurpurine (?) non encore isolée; le *jaune* à la cholétéline, produit ultime de l'oxydation de la bilirubine.

La solution chloroformique de bilirubine, traitée par l'acide nitrique, donne encore les zones colorées, mais dans l'ordre inverse, par suite de la densité de la solution qui va au fond de l'acide.

Le mélange de solutions chloroformiques de bilirubine et de brome, donne aussi lieu aux colorations verte, bleue, rouge, etc.; mais les produits formés dans cette nouvelle réaction, au lieu d'être des dérivés par oxydation, comme dans la réaction de Gmelin, sont des produits de substitutions bromés dont les mieux connus sont : la *bilirubine tribromée* de Maly, corps bleu foncé cristallisable, insoluble dans l'eau et le chloroforme, soluble dans l'alcool et l'éther, soluble également dans l'acide sulfurique, en vert intense, et dans les alcalis en violet, et à laquelle l'auteur attribue la constitution $C^{32}H^{33}Br^3Az^4O^6$, et la *bilirubine bibromée*, corps violet à reflets dorés, soluble dans l'alcool avec coloration violet foncé, dont la formule serait $C^9H^7Br^2AzO^2$ (Thudichum).

2° *Réaction d'Ehrlich.* — Le réactif se compose d'une solution de 1 gramme d'acide sulfanilique, 15 centimètres cubes d'acide chlorhydrique et 10 centigrammes de nitrite de sodium pour 1 litre d'eau. On ajoute à la solution chloroformique de bilirubine un ou deux volumes de réactif, puis de l'alcool qui clarifie le mélange en lui laissant une coloration rouge, enfin quelques gouttes d'acide acétique glacia qui développe une coloration violette passant ensuite

au bleu intense. Cette coloration ne se produit qu'avec la bilirubine et non avec les autres pigments biliaires.

Les solutions alcalines de bilirubine, traitées par l'amalgame de sodium, fixent de l'hydrogène et de l'eau, et donnent naissance à un nouveau composé peu soluble dans l'eau, plus soluble dans les solutions salines, dans l'alcool, l'éther, le chloroforme; c'est *l'hydrobilirubine* de Maly, qui paraît identique à *l'urobiline* de Jaffé (voir *Urines*).

Cette substance, qu'on trouve également dans les excréments et qui se forme, dans l'intestin, par un phénomène de réduction, a pour formule $C^{32}H^{40}Az^{4}O^{7}$, et prendrait naissance d'après la réaction suivante :

$$\underset{\text{Bilirubine.}}{C^{32}H^{36}Az^{4}O^{6}} + H^{2}O + H^{2} = \underset{\text{Hydrobilirubine.}}{C^{32}H^{40}Az^{4}O^{7}}.$$

La solution chloroformique ou ammoniacale de bilirubine absorbe tous les rayons bleus et violets du spectre; étendue jusqu'à paraître incolore, elle absorbe encore le violet (Maly).

Préparation. — Si l'on ne veut que de petites quantités de bilirubine, on part de la bile fraîche qu'on acidule légèrement par l'acide chlorhydrique et qu'on agite avec du chloroforme qui s'empare de la matière colorante; celle-ci reste comme résidu, mélangée de matières grasses, après évaporation du dissolvant. On enlève les graisses par l'alcool fort ou mieux par l'éther.

On part généralement des calculs biliaires colorés en brun par le bilirubinate de chaux; on épuise la poudre de ces calculs par l'éther, puis par l'eau chaude, et enfin par l'acide chlorhydrique étendu qui s'empare de la chaux combinée à la bilirubine. Celle-ci reste insoluble; on la dissout dans le chloroforme bouillant; on filtre; on évapore la solution, et on épuise le résidu par l'alcool et l'éther qui laisse la bilirubine insoluble. On la redissout une dernière fois dans le chloroforme et l'on concentre la solution qu'on mélange ou non avec de l'alcool. La bilirubine se sépare sous la forme d'un précipité orangé cristallisé (Thudichum).

2. Biliverdine.

$C^{32}H^{36}Az^{4}O^{8}$.

Origine. — On a vu que les solutions alcalines de bilirubine s'altéraient très rapidement à l'air et viraient au vert, par suite de la transformation du pigment en biliverdine :

$$\underset{\text{Bilirubine.}}{C^{32}H^{36}Az^{4}O^{6}} + O^{2} = \underset{\text{Biliverdine.}}{C^{32}H^{36}Az^{4}O^{8}}.$$

La biliverdine est donc un produit d'oxydation de la bilirubine. On ne l'a pas rencontrée dans les calculs biliaires (Stœdeler), bien qu'elle paraisse pouvoir s'y trouver (Heintz); mais elle existe dans la bile, et d'une façon exclusive dans la bile des herbivores et des animaux à sang froid qui lui doit sa coloration. Elle se trouve encore, en grande quantité, dans le bord du placenta de la chienne (Hoppe-Seyler et Etti), dans le contenu de l'intestin et dans l'urine ictérique. Krukenberg a démontré sa présence dans la coquille des mollusques.

Propriétés. — La biliverdine constitue une matière pulvérulente, vert foncé, insoluble dans l'eau, l'éther, le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone, soluble dans l'alcool en bleu verdâtre, avec fluorescence rouge, et dans l'acide acétique qui la laisse cristalliser en tables rhomboïdales vertes, incomplètes. Elle est très soluble dans les alcalis et les carbonates alcalins.

Les solutions alcalines sont précipitées par les acides et les sels métalliques, et colorées en jaune par l'acide sulfureux; traitées par l'acide nitrique, elles donnent les mêmes colorations que la bilirubine; abandonnées au contact de l'air, elles s'altèrent et se transforment en biliprasine. Enfin, sous l'influence de l'amalgame de sodium, elles donnent de l'hydrobilirubine ou urobiline, comme la bilirubine elle-même :

$$\underset{\text{Biliverdine.}}{C^{32}H^{36}Az^4O^8} + H^6 - H^2O = \underset{\text{Hydrobilirubine.}}{C^{32}H^{40}Az^4O^7}.$$

L'acide sulfurique concentré dissout la biliverdine qui est reprécipitée par addition d'eau.

Pas plus que pour la bilirubine, on n'est encore fixé sur la formule exacte de la biliverdine; Stœdeler a proposé la formule $C^{16}H^{20}Az^2O^5$; Thudichum propose $C^8H^9AzO^2$, et fait dériver la biliverdine de la bilirubine, d'après la réaction suivante :

$$\underset{\text{Bilirubine.}}{C^9H^9AzO^2} - CO^2 + O^2 = \underset{\text{Biliverdine.}}{C^8H^9AzO^2}.$$

Enfin, d'après Maly, la biliverdine renferme $C^{32}H^{36}Az^4O^8$. Le tableau suivant montre nettement les différences entre ces formules :

	Bilirubine.	Biliverdine.	Différence.
Stœdeler et Heintz . . .	$C^{16}H^{18}Az^2O^3$	$C^{16}H^{20}Az^2O^5$	$+ H^2O + O.$
Maly.	$C^{32}H^{36}Az^4O^6$	$C^{32}H^{36}Az^4O^8$	$+ O^2.$
Thudichum . . . . . , .	$C^9H^9AzO^2$	$C^8H^9AzO^2$	$- CO^2 + O^2.$

A l'appui de ses formules, Maly invoque l'expérience directe de l'oxydation de la bilirubine au contact de l'air; l'augmentation de poids qu'elle éprouve dans sa transformation en biliverdine correspond très sensiblement à la quantité d'oxygène qu'elle devrait fixer théoriquement, d'après les formules de l'auteur.

On n'a pu encore convertir la biliverdine en biliburine par l'action des réducteurs.

La solution alcoolique concentrée de biliverdine ne laisse passer que les rayons verts; très étendue, elle n'absorbe plus que le rouge extrême (Maly).

Préparation. — 1° *En partant du placenta de chienne.* — On lave l'organe à l'eau et on l'épuise par un mélange de chloroforme et d'alcool; la solution est distillée et le résidu mis en digestion avec de l'alcool froid qui s'empare de la biliverdine; celle-ci reste comme résidu, après évaporation de l'alcool. Le pigment ainsi obtenu serait d'une nature particulière, au dire de Preyer qui lui a donné, à cause de sa coloration verte, le nom d'*hématochlorine.*

2° *A l'aide de la bilirubine.* — Stœdeler abandonne longtemps à l'air la solution alcaline de bilirubine jusqu'à ce qu'elle ait pris une teinte verte, ajoute

alors de l'acide chlorhydrique, lave le précipité à l'eau, et enlève la biliverdine par l'épuisement à l'alcool. Le pigment reste après évaporation du dissolvant.

Maly traite avec précaution la solution alcaline de bilirubine par l'oxyde puce de plomb, jusqu'à ce que le liquide précipite en vert par un acide. On sature le liquide par l'acide acétique en léger excès qui détermine la précipitation d'une combinaison plombique de biliverdine qu'on traite par l'alcool aiguisé d'acide sulfurique; on filtre, et l'on précipite le pigment par addition d'eau.

Le même auteur a proposé un autre procédé plus simple : il chauffe la solution chloroformique de bilirubine en présence d'acide acétique, dans des tubes scellés pleins d'air, au bain-marie.

3. Bilifuscine.

$C^{16}H^{20}Az^{2}O^{4}$ (?).

Propriétés. — La bilifuscine se présente sous la forme d'une masse noire, brillante, friable, qui se réduit par le pilon en une poudre brun verdâtre foncé. Insoluble ou peu soluble dans l'eau, l'éther, le chloroforme, elle se dissout facilement dans l'alcool en donnant une solution brune qui, dans un grand état de dilution, rappelle la couleur des urines ictériques. Elle est également soluble dans les alcalis dilués, en rouge brun, et reprécipitée de ces solutions par les acides, en flocons bruns. La solution ammoniacale donne, par le chlorure de calcium, un précipité qui constitue une combinaison calcique de bilifuscine.

État naturel et préparation. — La bilifuscine a été trouvée en petite quantité dans les calculs biliaires de l'homme; pour l'en extraire, on épuise la poudre de ces calculs par le chloroforme, qui dissout à la fois la bilirubine et la bilifuscine. Le résidu de la solution chloroformique, évaporée, est épuisée par l'alcool, qui dissout la bilifuscine et laisse la bilirubine insoluble. Le nouveau résidu de la solution alcoolique évaporée est traité par l'éther et le chloroforme, qui enlèvent les corps gras et la cholestérine, puis par l'alcool absolu. La solution alcoolique abandonne, par évaporation, la bilifuscine sous la forme d'une masse noire, friable.

Ce pigment diffère de la bilirubine par une molécule d'eau en plus (Stœdeler) :

$$\underset{\text{Bilirubine.}}{C^{16}H^{18}Az^{2}O^{3}} + H^{2}O = \underset{\text{Bilifuscine.}}{C^{16}H^{20}Az^{2}O^{4}}.$$

On ignore s'il préexiste réellement dans la bile fraîche.

4. Biliprasine.

$C^{16}H^{22}Az^{2}O^{6}$.

Propriétés. — Masse noire, brillante, friable, donnant une poudre verte, insoluble dans l'eau, l'éther, le chloroforme; soluble dans l'alcool, qu'elle colore en vert, et dans les alcalis avec une coloration brune; reprécipitée de ces dernières solutions alcalines par les acides, en flocons verts. Les solutions alcooliques se décomposent à l'air et laissent déposer des matières humiques.

État naturel et préparation. — La biliprasine a été trouvée par Stœdeler dans

certains calculs biliaires humains; elle se trouve aussi dans les calculs biliaires du bœuf, et, d'après Etti, existerait dans les urines ictériques et dans le placenta de la chienne.

Le résidu de la poudre de calculs, épuisé par l'eau, l'éther, l'acide chlorhydrique et le chloroforme, est traité par l'alcool. L'extrait alcoolique sec, épuisé à nouveau par l'éther et le chloroforme, est repris par l'alcool froid qui dissout la biliprasine; cette dernière reste, après évaporation du véhicule.

La biliprasine diffère de la bilirubine par deux molécules d'eau et un atome d'oxygène en plus (Stœdeler).

$$C^{16}H^{18}Az^2O^3 + O + 2H^2O = C^{16}H^{22}Az^2O^6.$$

D'ailleurs, pas plus que la bilifuscine, elle n'a été complètement étudiée, et on peut mettre en doute l'exactitude des formules que Stœdeler leur a attribuées.

5. Bilicyanine ou cholécyanine.

Préparation. — La bilicyanine correspond à la coloration bleue de la réaction de Gmelin; elle a été isolée et étudiée par Jaffé. Pour la préparer, on traite une solution alcoolique de bilirubine ou de biliverdine par l'acide azotique fumant jusqu'à ce que la solution étendue montre les raies d'absorption α et β, entre les lignes C et D du spectre. On agite avec du chloroforme et de l'eau; on décante le chloroforme; on le filtre et l'on évapore. Le résidu est repris plusieurs fois par le même dissolvant.

Propriétés. — La substance que l'on obtient finalement est colorée en violet foncé; elle est insoluble dans l'eau, soluble en violet dans l'alcool, l'éther, le chloroforme; en brun violet dans les alcalis; en beau bleu dans les acides; en vert foncé dans l'acide sulfurique, dont elle est reprécipitée en flocons verts par l'eau. La solution acide étendue reste colorée en violet verdâtre et précipite en brun par le carbonate de soude.

Ce pigment bleu, en solution neutre, ne montre pas de bandes d'absorption; mais la moindre quantité d'acide fait apparaître les bandes α, β et γ; par une action prolongée de l'acide nitrique, α et β disparaissent peu à peu, γ devient plus net, puis disparaît à son tour quand la solution est devenue rouge. (Jaffé.)

La composition chimique de ce pigment bleu reste indéterminée, bien qu'il dérive certainement de la bilirubine et de la biliverdine par oxydation. Il se distingue nettement de l'indigo en ce qu'il n'est aucunement décoloré par la solution alcaline de glucose.

Autres pigments biliaires bleus. — Ritter a retiré de la bile de l'homme, du bœuf, du porc, du chien, du mouton et du chat un pigment biliaire bleu, dont la présence n'est pas constante, et qui se distingue du produit d'oxydation de la bilirubine, étudié par Jaffé, par son insolubilité dans le chloroforme et dans les acides, et par la couleur à peine jaunâtre de sa solution alcaline. Cette substance paraît avoir des rapports avec l'indigo, le pigment bleu des urines, et peut-être la pyocyanine. Le seul caractère qui la différencie de l'indigo est le suivant : sa solution jaunâtre alcalino-glucosique, neutralisée par un acide et exposée à

l'air, laisse lentement déposer un corps brun qui ne redevient bleu qu'après plusieurs jours, ou même plusieurs mois.

On l'obtient en épuisant la bile filtrée par le chloroforme, décolorant la solution chloroformique par agitation avec une solution très étendue de soude, puis neutralisant par l'acide chlorhydrique. On obtient par le repos deux couches, l'une chloroformique, qui a repris sa coloration jaune, l'autre d'un liquide acide qui tient en suspension la matière bleue qu'on en sépare par filtration. Ce nouveau pigment pourrait bien n'être qu'un produit d'oxydation, à l'air et au contact des alcalis, des matières colorantes normales de la bile. (A. Gautier.)

En 1877, Andouard a extrait, de vomissements mélangés de bile bleue, une matière colorante bleue, soluble dans l'eau bouillante, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther, le chloroforme et la benzine, soluble dans les alcalis en jaune, oxydée par l'acide azotique un peu rutilant avec coloration violette, rouge, puis jaune pâle. La solution aqueuse neutre est colorée en bleu avec fluorescence rouge, et possède une large bande d'absorption entre C et D, qui devient plus nette par addition d'acide chlorhydrique.

6. Cholételine.

La cholételine de Gmelin correspond à l'anneau jaune de l'oxydation de la bilirubine par l'acide nitrique; elle se présente sous l'aspect d'une poudre brune, amorphe, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acide acétique, soluble aussi dans les alcalis dont elle est reprécipitée par les acides. Maly lui attribue la constitution $C^{16}H^{18}Az^{2}O^{6}$ ou plutôt $C^{32}H^{36}Az^{4}O^{12}$, formule qui la rattache directement à la bilirubine $C^{32}H^{36}Az^{4}O^{6}$, dont elle diffère par trois molécules d'oxygène en plus.

L'amalgame de sodium transforme la cholételine en hydrobilirubine.

La solution alcoolique jaune ne présente pas de bande d'absorption; elle ne devient pas fluorescente au contact du chlorure de zinc ammoniacal, et ne se colore pas par les acides étendus, ce qui la distingue de l'urobiline.

D. Cholestérine.

$C^{26}H^{43}OH$.

La cholestérine est un corps à fonction alcoolique, monoatomique, qui se rattache à la série cinnamique. Walitzky l'envisage plutôt comme un composé analogue aux hydrates de terpène.

Présence dans l'organisme. — La cholestérine est un des principes constitutifs normaux de la bile, chez les animaux supérieurs; elle se trouve aussi, et quelquefois exclusivement, dans les calculs des canaux ou de la vésicule biliaire. Très répandue dans les liquides et tissus de l'organisme, elle a été trouvée dans le sérum et les globules du sang, le pus, les liquides hydropiques ou kystiques, les exsudats normaux, l'humeur vitrée, les cataractes, la matière sébacée de la peau, le suint du mouton (associé à l'isocholestérine, sous le nom de *lanoline*), le sperme, le lait, la sueur; dans le cerveau et la substance nerveuse, la rate, les ovaires et les testicules malades, les tumeurs diverses, les masses tubercu-

leuses, la dégénérescence graisseuse du cœur, le contenu intestinal, les excréments et le méconium. Elle se trouve aussi dans le jaune de l'œuf de poule, les œufs de poissons et de crustacés, la laitance des poissons, dans le protoplasma, surtout dans les tissus jeunes en voie de développement.

Loin d'être spéciale au règne animal, elle se trouve encore, très répandue, dans les végétaux; ainsi dans les graines de lentilles, de pois, de céréales, dans les parties vertes des jeunes plantes, pousses, bourgeons, etc., dans les champignons, etc.

La proportion de cholestérine contenue dans les divers tissus et liquides animaux est assez faible, et oscille entre 0,02 (sérum sanguin) et 1,46 (jaune d'œuf) p. 100; la substance grise du cerveau en contient 3,43, la substance blanche 16,42; elle forme 15 p. 100 environ du suint, et de 64 à 98 p. 100 des calculs biliaires.

Propriétés. — La cholestérine est un corps solide, blanc, cristallisé en fines aiguilles soyeuses (anhydre) ou en larges tables rhomboïdales (1 aq.), incolore, insipide, gras au toucher, combustible avec flamme fuligineuse. Elle fond à 145 degrés, et se volatilise à 360 degrés dans le vide. Insoluble dans l'eau qu'elle surnage, elle se dissout dans l'alcool bouillant qui la laisse cristalliser en larges paillettes par le refroidissement, dans l'éther, le chloroforme, la benzine, l'essence de pétrole ; elle est également un peu soluble dans les solutions aqueuses de savon, de sels biliaires, dans les huiles végétales.

Les solutions sont neutres au tournesol, et dévient la lumière polarisée à gauche. En solution éthérée, le pouvoir rotatoire est

$$[\alpha]_D = -31°,$$

et en solution chloroformique

$$[\alpha]_D = -36°61 \text{ (Hesse).}$$

La cholestérine est insoluble dans les solutions aqueuses d'alcalis, ce qui la distingue des corps gras. Elle présente un certain nombre de réactions caractéristiques :

1° Traitée par un mélange de cinq volumes d'acide sulfurique pour un d'eau, et chauffée à une douce température, elle donne une coloration rouge carmin, très nette au microscope sur le bord des cristaux, qui passe au violet au bout de quelques heures; la coloration violette se produit immédiatement, suivie d'une succession de teintes jaune, verte, bleue, après addition de teinture d'iode. Avec un mélange de trois volumes d'acide pour un d'eau, les cristaux deviennent violets, et passent au lilas par addition d'eau; ces colorations sont dues à la formation d'hydrocarbures, *cholestérilènes*, isomères les uns des autres $C^{26}H^{42}$, qui prennent naissance par déshydratation.

2° La solution chloroformique de cholestérine, additionnée d'un égal volume d'acide sulfurique concentré, prend une couleur rouge qui vire ensuite au violet, au bleu, au vert ou enfin au jaune. On peut traiter d'abord la cholestérine par l'acide, et ajouter alors seulement le chloroforme.

3° Chauffée modérément avec de l'acide azotique jusqu'à dessiccation, la cholestérine laisse un résidu jaune (acide cholestérique? $C^8H^{10}O^6$) qui, humecté à

chaud par une goutte d'ammoniaque, donne une solution rouge vif (Schiff); dans cette réaction d'oxydation, la cholestérine est décomposée en acide carbonique, acide acétique et homologues, et acide cholestérique qui donne un sel ammoniacal rouge.

4° Chauffée avec de l'acide chlorhydrique mélangé de chlorure ferrique, d'or ou de platine, ou encore de bichromate de potassium, elle laisse un résidu d'un violet magnifique (H. Schiff).

Sous l'influence des acides, elle donne naissance à des éthers avec élimination d'eau.

Préparation. — On prépare généralement la cholestérine à l'aide de calculs biliaires pulvérisés qu'on traite d'abord par l'éther froid, pour enlever les corps gras, puis par l'alcool bouillant qui la dissout et la laisse cristalliser en paillettes blanches et brillantes par le refroidissement.

III. VARIATIONS DE COMPOSITION DE LA BILE NORMALE DANS L'ESPÈCE HUMAINE ET DANS LA SÉRIE ANIMALE.

Les variations de composition de la bile humaine, sous l'influence des diverses conditions physiologiques, sont très imparfaitement connues, d'autant plus que la plupart des recherches qui ont été faites dans ce sens l'ont été sur des animaux.

Influence de l'âge. — Contrairement à l'opinion de quelques auteurs, la bile du fœtus contient des acides biliaires et donne la réaction de Pettenkofer; Beaunis et Ritter ont démontré qu'on obtient cette réaction dès les premiers temps de la vie embryonnaire, aussitôt qu'ont apparu les premiers rudiments du foie; ces physiologistes l'ont constatée sur des embryons de poulet au troisième jour de l'incubation.

Chez les enfants, la bile est généralement verte.

Influence du sexe. — Le sexe paraît avoir plus d'influence que l'âge, sur la composition de la bile; les analyses de Ritter tendent à faire admettre que la bile de l'homme est plus riche que celle de la femme en principes fixes et spécialement en taurocholate de soude et sels minéraux. D'après Gorup-Besanez, la première contiendrait plus de matières grasses que la seconde.

Influence de l'alimentation. — L'influence de l'alimentation sur la sécrétion biliaire est manifeste; d'après Bidder et Schmidt, un régime abondant, riche en matières azotées, augmente la proportion des matériaux solides de la bile, qui devient plus aqueuse à la suite de l'ingestion de grandes quantités d'eau. La sécrétion biliaire est maximum pour un régime mixte de viande et de graisse, minimum pour un régime exclusivement azoté; un excès de graisse alimentaire paraît la diminuer beaucoup. Bien que les herbivores sécrètent relativement beaucoup plus de bile que les autres animaux, la quantité de bile fournie par une même espèce est moindre pour un régime végétal que pour un régime animal.

On a dit que le régime azoté, riche en matières protéiques qui renferment du

soufre, provoquait un accroissement dans la proportion des taurocholates. Mais les expériences de Ritter ont montré l'influence à peu près nulle de ce genre d'alimentation sur la proportion des acides biliaires l'un par rapport à l'autre, chez le chien et les poules. Elle devient plus appréciable chez le veau nourri au lait et le veau sevré : la proportion de taurocholates s'abaisse alors de 75 à 53, et cela parce que le veau, de carnivore qu'il était pendant la période de lactation, devient peu à peu herbivore.

Tschelzow a fait encore quelques essais, au point de vue de l'action des épices sur la sécrétion de la bile; il introduisait le condiment dans l'estomac de chiens porteurs de fistules biliaires. Il a trouvé que le *poivre* active la sécrétion biliaire; la *moutarde* agit de même, mais moins énergiquement; l'*aïl* n'a pas donné de résultat, des vomissements l'ayant rejeté aussitôt après son ingestion.

Influence de la digestion. — Nous avons indiqué, au début de cette étude, l'influence des phases de la digestion sur la quantité de bile sécrétée. Voit a trouvé qu'après les repas, la proportion des matériaux solides augmente; en expérimentant sur le chien, Hoppe-Seyler a observé, vers la cinquième heure qui suit le repas, une augmentation simultanée du volume de la bile sécrétée et du poids absolu des taurocholates, des principes solubles dans l'éther et des sels minéraux. Comme pigment, au moment de la digestion, la bile de chien est jaune brun et contient surtout de la bilirubine, tandis qu'à jeun elle est plus verte et plus riche en biliverdine.

Influence des heures de la journée. — Nasse a trouvé que, pendant la nuit, la bile de chien paraît plus riche en matières solides que celle du jour.

Influence de la rétention biliaire. — Par son séjour dans la vésicule biliaire, la bile se concentre par résorption d'eau, de sorte que la proportion de l'extrait sec qui n'est que de 5 p. 100 en moyenne, dans la bile hépatique, monte à 10 et 20 p. 100 après son séjour dans la vésicule (Bidder et Schmidt, Nasse, Jacobsen). Ranke a vérifié le même phénomène chez un homme atteint de fistule hépatique s'ouvrant dans le poumon.

Influence des substances introduites dans le sang. — L'injection veineuse des sels biliaires, chez le chien, augmente la proportion de ces sels dans la bile (Huppert); et cependant Socoloff n'a pas retrouvé, dans la bile des chiens, le glycocholate de soude qu'il avait injecté dans leurs veines.

L'injection intraveineuse de solutions d'oxyhémoglobine ou de bilirubine détermine aussi, chez le chien, une augmentation de pigment dans la bile (Tarchinoff).

Un grand nombre de substances salines ou métalliques, introduites par le tube digestif, s'accumulent dans le foie et sont éliminées en dernier lieu par la bile et les fèces, plutôt que par les urines. Il y a là une action élective spéciale des cellules du foie, encore mal déterminée, mais indéniable, et qui joue un grand rôle dans les recherches toxicologiques. L'arsenic, l'antimoine, le plomb, le cuivre, le mercure, le zinc, etc., l'iodure de potassium, le salicylate de soude, l'essence de térébenthine, le cyanure jaune passent plus ou moins vite dans la bile.

En se basant sur l'isomorphisme des combinaisons salines du phosphore et de l'arsenic, et sur le remplacement d'une partie du premier corps par l'arsenic, dans le phosphate de chaux du système osseux, à la suite de l'usage prolongé de pré-

parations arsenicales à l'intérieur, on a songé à expliquer l'accumulation, la localisation de l'arsenic dans le tissu du foie, sous la forme d'une nucléine arsénicale dans laquelle le métalloïde toxique aurait pris la place d'un quantité équivalente de phosphore (Garnier, 1880).

La bile et les urines sont toutes deux colorées en bleu après injection de sulfo-indigotate de soude dans les veines (Diakonow). Le calomel, la quinine, l'acide benzoïque ne se retrouvent pas dans la bile. La glucose et la saccharose passent dans la bile, quand elles sont injectées dans le sang en quantité un peu forte (Mosler).

Rutherford a étudié l'action de diverses substances sur la sécrétion biliaire, et a observé ce qui suit : L'acide nitro-chlorhydrique (?), les phosphates de soude et d'ammoniaque, le sulfate de potassium, les benzoate et salicylate de soude, la podophylle, l'aloès, la coloquinte, l'ipéca, le colchique, la phytolaccine excitent énergiquement la sécrétion biliaire; le sulfate de soude, le jalap, la rhubarbe ont une action moins forte; le séné, la scammonée, l'huile de croton, le jaborandi, le sel marin agissent encore plus faiblement; le calomel, le sulfate de magnésie sont sans influence, ce qui est en contradiction, pour le premier de ces corps, avec l'opinion des thérapeutistes, et en particulier de Fonsagrives qui considère le calomel comme le cholagogue par excellence; l'acétate de plomb seul diminue la sécrétion de la bile.

D'après Baldi et Paschkis, les médicaments dits cholalogues, tels que la rhubarbe, le jalap, le podophyllin, la pilocarpine ne déterminent pas d'augmentation notable de la sécrétion de la bile; Paschkis n'a obtenu d'effet qu'avec les sels biliaires et un peu l'huile de ricin.

Prévost et Paul Binet, de Genève, attribuent également à la bile et aux sels biliaires un rôle cholagogue prépondérant. L'injection sous-cutanée de la bile à la dose de 3 à 4 centimètres cubes pour le rat, de 6 à 10 centimètres cubes pour le cobaye, occasionnent des intoxications; la mort survient dans le collapsus, et à l'autopsie, on voit l'intestin rempli de bile et de matières diarrhéiques très liquides et souvent sanguinolentes.

Contrairement à Rutherford, ces auteurs prétendent que le phosphate de soude n'a pas d'action sur la sécrétion biliaire. Il en est de même pour le bromure de potassium, le chlorure de lithine, le sublimé, l'arséniate de soude, l'alcool, l'éther, la glycérine, la quinine, la caféine, la pilocarpine, la kairine, le cytise, le séné et le colombo.

Prévost et Binet se sont assurés, par une série d'expériences, qu'il n'existe pas de rapport constant, entre l'élimination d'une substance par la bile et l'action qu'elle peut exercer sur l'activité de la sécrétion biliaire.

Influence de l'espèce. — Nous nous sommes déjà étendus (p. 90 et suiv.) sur l'influence qu'exerce l'espèce sur les caractères extérieurs et la constitution chimique de la bile. Nous avons vu que, chez les poissons de mer, la bile contient surtout des sels de potasse, ceux de soude l'emportant chez les poissons d'eau douce; chez les tortues, la proportion de potasse l'emporte constamment sur la soude, aussi bien chez les animaux marins que chez les tortues d'eau douce.

Chez les invertébrés, la sécrétion que l'on appelle biliaire ne paraît pas donner de la bile véritable.

IV. FORMATION DES ÉLÉMENTS DE LA BILE.

A. Acides biliaires.

1. Présence dans l'organisme.

Les acides biliaires existent en dissolution dans la bile à l'état de sels alcalins, et se rencontrent également avec leurs produits de dédoublement dans l'intestin et les excréments. Ils ne se trouvent nulle part ailleurs dans l'organisme sain, et ce n'est qu'à l'état pathologique, dans les cas d'ictère, qu'on peut en trouver des traces dans le sang et dans les urines. Leur action destructive caractéristique, à l'égard du globule sanguin, explique suffisamment leur absence dans le sang normal.

Ils n'apparaissent dans le sang que quand la pression, dans les canaux biliaires, dépasse un certain chiffre, soit qu'il y ait une obstruction (calculs biliaires, ligature du canal cholédoque, compression par une tumeur extérieure, etc.), soit que la pression sanguine dans le foie devienne inférieure à la pression ordinaire de la bile dans les canaux biliaires (arrêt de la circulation de la veine ombilicale par la ligature du cordon chez les nouveau-nés, réplétion du système porte dans l'inanition). Il se produit alors une résorption biliaire qui porte sur tous les éléments de la bile, sels spéciaux et pigments, qui passent dans les urines et produisent l'empoisonnement du sang avec tous les symptômes de l'ictère grave et en particulier les phénomènes nerveux consécutifs, dont les plus nets sont le ralentissement du pouls et de la respiration, et l'abaissement de la température. D'ailleurs l'injection directe des sels biliaires dans les veines produit les mêmes effets toxiques (Feltz et Ritter).

Les sels biliaires apparaissent encore dans le sang et dans les urines, sous l'influence de certains poisons administrés par voie digestive ou par injection directe dans les veines du chien et des animaux, tels que le phosphore, les dérivés de l'arsenic, le tartre stibié (Feltz et Ritter); ce n'est que vingt-quatre heures après leur apparition dans le sang que les sels biliaires peuvent être décelés dans les urines.

2. Origine et lieu de formation des sels biliaires.

L'action éminemment toxique des sels de la bile prouve surabondamment qu'ils prennent naissance dans le foie; ce qui concorde avec la non existence de l'ictère chez les animaux privés de foie (Müller, Kunde et Moleschott). Naunyn soutient que l'urine normale renferme des traces d'acides biliaires; mais si cela était, ces acides proviendraient certainement d'une résorption intestinale.

D'après Bidder et Schmidt, Lehmann et d'autres, les graisses, avec lesquelles l'acide cholalique possède certaines affinités, concourraient à la production de l'acide cholalique, l'un des éléments fondamentaux des acides biliaires. Le glycocolle et la taurine nécessaires pour leur synthèse semblent provenir de la

désassimilation des matières albuminoïdes; elles renferment, en effet, outre le carbone, l'hydrogène et l'oxygène, de l'azote, et la taurine est de nature sulfurée.

Quant aux conditions dans lesquelles ces divers éléments s'unissent entre eux, elles sont absolument inconnues, et la synthèse des acides biliaires n'a pas été résolue avec plus de succès au laboratoire que dans l'organisme; en effet, l'ingestion de glycocolle et de taurine ne paraît avoir aucune influence sur la quantité des sels biliaires de la bile, et la dernière se retrouve dans les urines à l'état d'acide taurocarbamique.

3. Transformations dans l'organisme et élimination.

Les acides biliaires déversés par la bile dans l'intestin grêle ne sont éliminés normalement par les fèces qu'en quantité minime; et en effet, si l'on constate facilement la présence de ces éléments dans l'intestin grêle, on ne trouve plus guère que leur produit de dédoublement dans le gros intestin. Les sels de la bile subissent donc, dans le tube digestif, des transformations très probablement analogues à celles qu'ils éprouvent en présence des acides ou des alcalis. Ces transformations commencent à la partie inférieure de l'intestin grêle et deviennent complètes dans le gros intestin (Bidder et Schmidt, Hoppe-Seyler). En effet, les excréments du chien ne contiennent que des acides cholalique, choloïdique, de la dyslysine et de la cholesterine, mais plus d'acide taurocholique, ni de taurine, ni de glycocolle; et les excréments du bœuf et de la vache ne contiennent plus que de très faibles quantités d'acide glycocholique, plus difficilement dédoublé que l'acide taurocholique (Hoppe-Seyler).

L'expérience démontre, en outre, que les produits de dédoublement des sels biliaires que l'on retrouve dans les fèces, sont loin de correspondre à la quantité de bile déversée dans l'intestin; en effet, Hoppe-Seyler n'a trouvé dans les excréments du chien que $0^{gr},36$ d'acide cholalique correspondant à $0^{gr},45$ d'acide taurocholique, alors que Bidder et Schmidt ont démontré que la quantité d'acide biliaire, sécrété dans les vingt-quatre heures, chez le chien, était de 4 grammes. Et tandis que les calculs de Voit établissent que, dans le même laps de temps, l'homme excrète environ 11 grammes d'acides biliaires, Bischoff n'a retiré des fèces humains, en vingt-quatre heures, que 3 grammes d'éléments biliaires. Ces résultats viennent donc à l'appui de la théorie de la résorption de la bile dans l'intestin, soutenue d'abord par Liebig, et ont été confirmés par les expériences de Schmidt et Schellbach. Mais nous devons ajouter que les observations récentes de Tappeiner venant à l'appui de celles de Leyden, tendraient à prouver que la résorption des acides biliaires dans l'intestin est plus limitée qu'on ne l'admet généralement.

Sous quelle forme les éléments de la bile sont-ils résorbés et rentrent-ils dans la circulation? On avait d'abord admis que la bile était résorbée à partir de son orifice de déversement dans l'intestin grêle, c'est-à-dire avant d'avoir subi le moindre dédoublement. De nombreux expérimentateurs, et en particulier Rœhrig, ont démontré qu'il n'en était pas ainsi. Nous savons, en effet, que les acides biliaires sont un poison du cœur et amènent la paralysie de cet organe à la suite de leur injection dans les veines des animaux; ils produisent le même effet quand

on les introduit dans le gros intestin, tandis que, quand on les porte dans l'estomac et le jéjunum, c'est-à-dire quand on leur impose le dédoublement physiologique auquel se trouve soumise normalement la bile, on ne constate aucune action toxique. D'ailleurs, si la bile était résorbée à partir de l'intestin grêle, la matière colorante, bilirubine, devrait aussi pénétrer dans le sang et se retrouver dans les urines, comme cela arrive après une injection veineuse de pigment biliaire, et il n'en est rien. Il semble donc démontré que les sels de la bile ne sont résorbés et ne pénètrent dans la veine-porte, qu'après avoir été dédoublés.

Que deviennent les éléments biliaires une fois rentrés dans le système de la veine-porte ? D'après Schiff ils seraient repris par le foie et serviraient de nouveau à la sécrétion biliaire ; il a constaté l'augmentation de la sécrétion biliaire à la suite de l'injection des sels biliaires dans le sang, dans l'intestin, dans le tissu cellulaire sous-cutané, augmentation qui n'est pas due à l'action de ces sels sur la circulation. Suivant d'autres, les acides biliaires et tous leurs produits de décomposition seraient détruits dans le sang ; Huppert a démontré en effet que, chez des lapins à fistule biliaire, le foie n'élimine par la bile que le quart ou le tiers des acides biliaires injectés dans le sang. Et cependant l'excès disparaît rapidement ; ce que l'auteur explique par une oxydation dans le liquide sanguin dont la réaction est alcaline, oxydation d'ailleurs en harmonie avec les résultats des recherches de Gorup-Besanez, relative à l'action de l'oxygène ozonisé sur les acides biliaires, en présence des alcalis.

Nous étudierons le rôle physiologique des sels de la bile avec celui de la bile toute entière.

B. Matières colorantes de la bile.

1. Présence dans l'organisme.

La bilirubine existe dans la bile fraîche de l'homme et des carnivores et lui communique sa coloration jaune brun. On l'a trouvée dans le sérum du sang de cheval (Hammarsten).

A l'état pathologique, elle se rencontre dans les urines ictériques, le sérum du sang et les principales humeurs de l'économie, dans les cartilages, dans les calculs biliaires, dans les tissus des nouveau-nés morts peu de temps après leur naissance.

Elle est probablement identique aux cristaux d'hématoïdine des vieux foyers hémorrhagiques.

La biliverdine, produit d'oxydation de la bilirubine, existe presque toujours à côté de celle-ci ; elle se rencontre d'une façon exclusive dans la bile des herbivores et des animaux à sang froid qui lui doit sa coloration verte.

Les autres matières colorantes que nous avons décrites sont des produits d'altération des deux premières, et ne paraissent pas préexister dans la bile.

2. État dans l'organisme.

Les pigments biliaires se trouvent normalement, dans l'organisme, à l'état de solution, probablement grâce à la présence de certains sels alcalins, tels que les sels biliaires, les carbonates et les phosphates. Aussi la solubilité à peu près

nulle de la bilirubine dans l'eau explique-t-elle sa présence en suspension dans certaines biles et dans les concrétions biliaires de la vésicule et des canaux biliaires. Elle a été rencontrée à l'état cristallisé dans la vésicule, à la suite d'affections catarrhales de ce réservoir, ou de rétention de la bile.

3. Origine et mode de formation.

La bilirubine est certainement un produit de décomposition et de déchet de la matière colorante du sang; tous les faits, et ils sont nombreux aujourd'hui, plaident en faveur de cette opinion.

Tout d'abord, les recherches de Frerichs, de Kühne, de Hermann, de Feltz et Ritter, etc., montrent que toutes les causes qui amènent la destruction des globules sanguins, dans les vaisseaux, et l'extravasation de l'hémoglobine (injection d'acides biliaires, d'ammoniaque, de grandes quantités d'eau; empoisonnement par le phosphore, par les dérivés arsenicaux ou le tartre stibié, etc.) déterminent l'apparition de la matière colorante biliaire dans l'urine (*ictère hématogène*).

Les expériences de Tarchanoff sont aussi concluantes : l'injection d'une solution d'hémoglobine dans la veine jugulaire d'un chien fait apparaître la bilirubine dans les urines; de même, l'injection de l'hémoglobine dans les veines d'un chien porteur d'une fistule biliaire détermine une augmentation considérable de pigments biliaires dans la bile, au détriment de ses autres éléments constituants.

Tout récemment Latschenberger vient de montrer qu'en injectant à un cheval, dans la région scapulaire, du sang provenant d'une saignée de la veine jugulaire et en examinant au bout de six jours les tissus injectés, on trouve des matières colorantes biliaires, reconnaissables à leurs caractères chimiques. Une opération faite avec une solution d'oxyhémoglobine cristallisée fournit le même résultat.

L'étude microscopique révèle, au siège de l'injection, deux espèces de granulations : les unes de couleur jaune verdâtre, les autres noires. L'auteur pense que les premières sont des composés plus ou moins bien définis, des *choléglobines*, destinées à se transformer ultérieurement en bilirubine, et que les secondes, appelées *mélanines*, constituent des pigments noirs caractérisés par la présence du fer qui fait défaut dans les choléglobines (R. Maly, 1888).

Les cristaux d'*hématoïdine* des vieux extravasats sanguins proviennent certainement de la matière colorante du sang, comme l'a indiqué, le premier, Virchow. Quincke a pu produire artificiellement ces cristaux par des injections de sang pur ou défibriné dans le tissu cellulaire sous-cutané, et les recherches de Jaffé, Hoppe-Seyler, Salkowski, etc., ont démontré l'identité des réactions de la bilirubine et de l'hématoïdine qui paraissent constituer un seul et même corps.

Enfin les réducteurs ont une action analogue, du moins comme résultat final, sur les matières colorantes du sang et sur les pigments biliaires. Sous l'influence du zinc et de l'acide chlorhydrique, l'hémoglobine et l'hématine donnent le chromogène de l'*urobiline* ou *hydrobilirubine*, matière colorante des urines normales (Hoppe-Seyler); de même la bilirubine (et l'hématoïdine) traitée par l'amalgame de sodium donne l'urobiline (Maly). Et Maly a constaté la présence de cette urobiline à côté de son générateur, la bilirubine, dans la bile de l'homme et dans le sérum du sang de bœuf.

Les formules suivantes rendent compte de la production de l'urobiline, en partant, soit de la matière colorante du sang, soit du pigment de la bile :

$$C^{32}H^{32}Az^4FeO^4 + 4H^2O - FeO = C^{32}H^{40}Az^4O^7$$

Hématine (Nencki et Sieber). Urobiline.

$$C^{32}H^{36}Az^4O^6 + H^2O + H^2 = C^{32}H^{40}Az^4O^7.$$

Bilirubine.

La formation de la bilirubine, aux dépens de la matière colorante du sang, peut être envisagée de la manière suivante : l'hémoglobine se dédoublerait d'abord en hématine qui, perdant à son tour du fer et prenant de l'eau, donnerait naissance à la bilirubine, d'après l'équation :

$$C^{32}H^{32}Az^4FeO^4 + 2H^2O - Fe = C^{32}H^{36}Az^4O^6.$$

Hématine. Bilirubine.

Cette transformation qui n'a pu encore être réalisée au laboratoire, s'effectuerait dans l'organisme sous l'influence du tissu connectif (Quincke).

4. Lieu de formation.

Deux théories sont en présence, relativement au lieu de production de la bilirubine : d'après l'une, elle s'effectuerait dans le foie ; d'après l'autre, dans le sang.

La production de la bilirubine *dans le foie* paraît probable, sinon exclusive, comme le voudrait Stern, d'après l'expérience suivante : séparant le foie de la circulation générale, et liant les vaisseaux du foie chez des pigeons, on ne trouve pas d'accumulation de pigment dans le reste de l'économie, phénomène qui devrait cependant se produire si le foie était un simple organe d'élimination de la bilirubine. Le pigment apparaît, au contraire, au bout d'une heure et demie dans les urines, de cinq heures dans le sang, après la ligature du canal cholédoque.

Le pigment biliaire se rencontre d'ailleurs dans l'intérieur des cellules hépatiques qui se trouvent justement dans les conditions nécessaires pour effectuer la transformation de la matière colorante du sang, par suite de la présence des sels biliaires formés dans ces cellules. La seule difficulté que rencontre cette théorie, c'est celle que soulève le sort ultérieur du fer provenant de l'hématine, fer que l'on ne retrouve ni dans la bile (à part les traces de phosphate de fer), ni dans le sang des veines sus-hépatiques. Ce fer sert peut-être à la production de globules sanguins nouveaux et jeunes, production qui est très probablement une des fonctions du foie.

La transformation de la matière colorante du sang, *hors du foie*, et dans le sang, paraît déjà résulter de la présence de la bilirubine, à l'état normal, dans un grand nombre d'organes très distants du foie, par exemple dans le placenta, dans certains kystes, dans les cavernes remplies de pus, dans les infarctus des nouveau-nés, les extravasats sanguins, les veines oblitérées, les tumeurs anévrysmales, les infarctus hémorrhagiques de la rate. Elle est démontrée par les expériences précédemment rapportées, et en particulier par celles de Tarchanoff.

Citons encore, mais seulement pour mémoire, l'opinion de Frerichs, reprise récemment par Michaïlow, qui ferait dériver la bilirubine des sels de la bile.

Les observations de bile incolore, mais contenant quelquefois les sels biliaires, faites par Ritter, semblent démontrer l'absence de toute relation de cause à effet entre les deux espèces de principes.

5. Élimination et transformations.

L'élimination d'une partie au moins des pigments biliaires par les excréments paraît résulter de la décoloration des selles, dans certains cas d'ictère par obstruction du canal cholédoque et chez les animaux à fistule biliaire permanente. Il est donc incontestable que la coloration particulière des fèces résulte de la présence de produits d'altération des matières colorantes de la bile; mais il n'y a pas de preuve décisive à l'appui de cette proposition.

Ainsi les parties inférieures du contenu du tube digestif ne renferment guère de matière colorante reconnaissable à l'aide de l'acide azotique; il en est de même des excréments, à moins que, à la suite d'une hypersécrétion intestinale profuse, les éléments de la bile ne puissent être résorbés et passent par le rectum, comme cela se produit dans les diarrhées catarrhales primitives ou consécutives à l'emploi de purgatifs, auquel cas les excréments peuvent être colorés par la biliverdine.

Que deviennent donc les matières colorantes de la bile déversées dans l'intestin? La bilirubine et la biliverdine sont décomposées et donnent naissance à leurs dérivés, parmi lesquels prédomine l'*hydrobilirubine* ou urobiline, qui prend naissance localement par un phénomène de réduction, provoqué peut-être par l'hydrogène naissant des fermentations bactériennes de l'intestin ; cette urobiline est résorbée dans l'intestin et va à l'émonctoire rénal par lequel elle passe, pour colorer les urines.

6. Rôle physiologique.

De ce que nous venons de dire, il ressort assez nettement que la bilirubine, produit de régression de la matière colorante des globules rouges, est un élément de déchet, mais élément intermédiaire, puisque c'est principalement à l'état d'urobiline que, finalement, elle est rejetée hors de l'économie, par les urines.

C. Cholestérine.

Nous avons indiqué en détail les éléments de l'organisme animal ou végétal dans lesquels on trouve de la cholestérine.

1. État dans l'organisme.

La cholestérine, insoluble dans l'eau, est dissoute dans la bile grâce aux sels biliaires; elle l'est de même dans le sérum sanguin et les divers liquides où on l'a rencontrée, grâce aux savons solubles que contiennent ces liquides.

D'autres fois elle est en suspension sous la forme de cristaux nets, quoique très ténus, dans les kystes de l'ovaire, du foie, les échinocoques, etc.; quelquefois la bile limpide au sortir de la vésicule laisse apparaître ces cristaux par le refroidissement.

Dans les éléments anatomiques des tissus où elle existe encore, elle est à l'état solide, mais moléculaire, associée aux corps gras et à la lécithine.

2. Origine.

Il n'y a rien de positif sur l'origine de la cholestérine dans l'économie.

Trois théories ont été émises relativement à son mode de production : dans la première, on a fait provenir la cholestérine d'une oxydation incomplète des corps gras, ce qui est inadmissible puisque, pour une même quantité de carbone, elle renferme moins d'oxygène que les matières grasses.

La seconde, soutenue surtout par A. Flint, prétend que la cholestérine, qui existe en assez forte proportion dans le cerveau, serait un produit de désassimilation de la substance nerveuse. Flint appuie sa théorie sur des analyses comparatives du sang de la jugulaire et de la carotide chez le chien, analyses qui lui auraient donné plus de cholestérine dans le sang de la veine que dans celui de l'artère. Ses expériences ont été reprises par Ritter qui n'a rien obtenu de net, ni dans un sens ni dans l'autre, et qui fait remarquer que cela n'a rien qui doive nous étonner, vu la faible teneur du sang en cholestérine, et les minimes quantités de sang (de 1 à 3 grammes) sur lesquelles on peut opérer.

Mialhe, enfin, admet que la cholestérine dérive des matières albuminoïdes dont elle se rapproche par la grande proportion de carbone qu'elle contient. Elle augmente dans l'organisme toutes les fois qu'il se produit un ralentissement dans la circulation et par conséquent dans les oxydations, ou encore quand l'alimentation azotée devient trop substantielle. Il y a lieu, en effet, de remarquer : 1° la coïncidence des calculs biliaires avec les calculs rénaux ; 2° l'influence de la vie sédentaire, de l'âge avancé, de l'emprisonnement sur la production des calculs biliaires ; 3° l'augmentation de la production de la cholestérine, dans le contenu de l'intestin, chez les animaux hibernants. Cependant aucun fait expérimental ne vient à l'appui de la théorie de Miahle.

Beaunis a fait observer, qu'étant donnée l'existence bien démontrée aujourd'hui de la cholestérine et de corps très voisins (physostérine, paracholestérine, caulostérine) dans les végétaux comestibles, il y aurait peut-être lieu de rechercher si une partie, au moins, de la cholestérine existant dans l'organisme n'aurait pas une origine alimentaire.

3. Lieu de formation.

Flint prétend que la cholestérine, produit de désassimilation de la substance nerveuse, passe dans le sang pour gagner le foie et être éliminée avec la bile. Nous avons dit ce qu'il fallait penser des expériences de Flint et de la théorie à laquelle elles servent de base.

Il résulte de là que nous sommes dans une ignorance complète, au sujet de l'endroit où prend naissance la cholestérine et du processus qui préside à sa production ; mais, vu sa dissémination dans tout l'organisme, il est naturel d'admettre qu'elle se forme dans l'intimité même des tissus, et qu'elle n'est sans doute que l'un des termes ultimes des processus nutritifs moléculaires de ces tissus.

4. Transformations et élimination.

Les transformations que peut subir la cholestérine dans l'organisme nous sont aussi peu connues que les circonstances de sa production.

C'est le foie qui paraît être chargé de son élimination. En tout cas, elle est déversée dans l'intestin avec la bile et rejetée au dehors avec les fèces, sans donner lieu à aucun phénomène secondaire de résorption dans le tube digestif.

5. Rôle physiologique.

Tout ce que nous venons de dire nous autorise à considérer la cholestérine comme un produit de désassimilation destiné à être rejeté hors de l'organisme. Et, cependant, sa présence dans certains éléments cellulaires, tels que les globules sanguins, les cellules nerveuses, dans les tissus en voie de formation : jaunes d'œuf, œufs de poissons, laitance, etc., où on la trouve presque constamment associée à la lécithine, dans les éléments végétaux en voie de germination, comme les graines des plantes, semble permettre de lui attribuer un certain rôle dans la genèse des tissus animaux et végétaux.

II. ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA BILE.

1. GÉNÉRALITÉS.

Malgré les nombreux travaux relatifs au rôle physiologique de la bile, l'action de ce liquide sur les aliments et son mode d'intervention dans la digestion intestinale sont loin d'être déterminés d'une manière certaine. Nous savons déjà qu'elle constitue une sécrétion excrémento-récrémentitielle, puisque la plus grande partie de ses éléments constituants, les 7/8[e] d'après Bidder et Schmidt, sont résorbés, après une transformation préalable ou une décomposition qu'ils subissent dans l'intestin.

A ce point de vue, l'on peut diviser ses principes en deux classes : la première, renfermant la cholestérine et les pigments, est de nature vraiment excrémentitielle, la cholestérine passant intégralement dans les fèces, tandis que la matière colorante, résorbée en majeure partie après sa transformation en urobiline, est éliminée définitivement par l'émonctoire rénal. La seconde classe renferme les sels biliaires, dont les produits de dédoublement, glycocolle et taurine, rentrent dans le torrent circulatoire pour y jouer un rôle encore inconnu ou du moins mal déterminé, tandis que l'acide cholalique reste dans les excréments.

Les procédés de recherche concernant le rôle de la bile, peuvent être rapportés à deux méthodes différentes : Certains auteurs ont étudié l'action qu'exerce la bile sur les divers aliments ; les autres ont pratiqué sur des animaux des fistules biliaires, de façon à éliminer complètement la bile du tube digestif, et ont examiné l'influence de cette élimination.

2. ACTION DE LA BILE SUR LES ALIMENTS.

a) *Matières albuminoïdes.*

Les matières albuminoïdes, telles que albumine crue ou cuite, caséine, fibrine, etc., n'éprouvent aucune transformation digestive sous l'influence de la bile.

Nous avons vu précédemment que le mélange alimentaire qui porte le nom de chyme, après son passage dans l'intestin grêle et son mélange avec la bile, donne, par suite de la mise en liberté des acides glycocholique et taurocholique, sous l'influence de l'acide chlorhydrique du suc gastrique, un précipité résultant de la combinaison de ces acides avec les diverses variétés de matières albuminoïdes que contient le chyme, sauf les peptones qui ne sont pas influencées. Ce précipité se redissout facilement dans les alcalis du suc pancréatique et même dans un excès de bile (Moleschott), et les matières protéiques qu'il renferme subissent ensuite l'action digestive de la diastase pancréatique.

b) *Hydrocarbonés.*

Il existe de grandes contradictions à propos de l'action de la bile sur les matières hydrocarbonées.

Wittich prétend avoir extrait, de la bile fraîche, un ferment soluble capable de transformer l'amidon en glucose, et dit avoir obtenu la saccharification de l'amidon avec de la bile provenant d'une fistule biliaire, chez une femme. Cette assertion a été corroborée par Gianuzzi et Bufalini; et ce dernier ajoute que la bile saccharifie également la matière glycogène, mais n'agit plus, une fois décolorée et privée de mucus. D'autres observateurs, Nasse en particulier, ont prétendu que la bile fraîche est complètement inerte à l'égard des matières amylacées.

c) *Graisses.*

La bile paraît intervenir surtout dans la digestion des graisses. Elle provoque la dissolution d'une certaine proportion d'acides gras et même de graisses neutres. Ce dernier fait est d'observation courante; car on se sert souvent de la bile pour enlever des taches de graisse.

La bile émulsionne également les graisses, et les savons qu'elle renferme, mélangés à ceux qui résultent de la dissolution des acides gras, jouissent de cette propriété à un degré plus élevé que la bile seule; mais l'émulsion tient peu de temps, et tombe beaucoup plus vite que celle que forme le suc pancréatique.

En somme, l'étude directe de l'action de la bile sur les aliments divers ne nous fournit guère de renseignements précis, et ne nous donne pas une idée nette de ses fonctions.

On a prétendu que la bile joue un rôle important dans l'absorption des graisses émulsionnées ou non; car, d'une part, lorsqu'elle est rejetée au dehors par une fistule biliaire, on remarque une diminution très sensible de l'absorption des corps gras (Brodie, Tiedemann et Gmelin, Bidder et Schmidt). Les animaux dépé-

rissent, deviennent paresseux; le poil se hérisse et tombe, et l'animal ne survit que si on lui donne un excès d'aliments. Blondlot a observé que, pour qu'il conserve son poids, il doit recevoir une quantité de viande double de celle qu'on lui donnait avant l'établissement de la fistule.

D'autre part, il résulte des expériences de Bidder et Schmidt, Wistinghausen, que les huiles montent plus haut, dans un tube capillaire dont les parois sont lubréfiées avec de la bile, que dans le même tube simplement mouillé d'eau, et que les corps gras émulsionnés passent sans difficulté à travers une membrane animale imprégnée de bile, tandis qu'il faut une pression considérable pour les faire pénétrer à travers la membrane préalablement mouillée avec de l'eau.

On peut donc conclure de ces faits que la bile qui humecte les parois de l'intestin favorise l'absorption des corps gras émulsionnés.

Les travaux récents de Dastre (1888), viennent éclairer d'un jour nouveau cette question, si diversement interprétée, du rôle de la bile dans la digestion des corps gras.

L'auteur pratique, chez le chien, une fistule cholécysto-intestinale, opération qui consiste à détourner la bile de la voie naturelle et à la faire écouler au milieu de l'intestin grêle, au lieu de la laisser déboucher à l'origine de ce canal, dans le duodénum. Il enlève le canal cholédoque sur une longueur de $0^m,015$, afin d'éviter qu'il puisse se rétablir ultérieurement, et abouche directement la vésicule biliaire dans l'intestin grêle à $0^m,50$, $0^m,60$ et même 1 mètre de distance du duodénum. Les aliments ne seront donc soumis qu'à l'action du suc pancréatique, en amont de ces divers points. Les animaux nourris copieusement de viande, de graisse et de lait, pendant deux mois, ont été sacrifiés ensuite en pleine digestion.

L'examen a montré que les chylifères étaient sensiblement transparents, entre l'estomac et la fistule, c'est-à-dire que la graisse n'était pas notablement absorbée sur tout le parcours où le suc pancréatique avait agi isolément. Ils étaient, au contraire, tout blancs, opaques, laiteux à quelques centimètres au-dessous de la fistule, c'est-à-dire après l'intervention de la bile.

Il résulte donc de là que le mélange de la bile et du suc pancréatique est nécessaire pour émulsionner les graisses et favorise par conséquent leur absorption.

Schiff prétend que la bile excitant la contraction des fibres musculaires des villosités, ne commence à agir que quand les graisses ont déjà pénétré dans les chylifères, et favorise ainsi l'absorption de nouvelles quantités de graisses. Elle exciterait également, par action réflexe, les contractions de la tunique musculaire de l'intestin.

Landwehr a donné récemment (1885) une théorie nouvelle de l'action de la bile, sur laquelle nous aurons à nous étendre ultérieurement; disons seulement, pour l'instant, que, d'après lui, la mucine provenant de la salive, de la muqueuse gastrique et intestinale et celle des conduits biliaires donnent naissance, au contact de la bile, à une substance jouissant au plus haut degré de la propriété d'émulsionner les graisses; il désigne cette matière du nom de: *gomme animale*.

On a prétendu encore que la bile est un antifermentatif, et s'oppose à la putréfaction des matières albuminoïdes dans l'intestin, en se basant sur ce que

l'alimentation carnivore produit, chez les chiens à fistule biliaire, des fèces à odeur fétide, et donne lieu à un dégagement de gaz extrêmement abondant. Hoppe-Seyler et Emisch ont d'ailleurs constaté l'action antifermentative de l'acide taurocholique. Il est vrai que ces divers résultats n'ont pu être vérifiés par Stolnikow.

Gley et Lambling viennent de montrer, par une série d'expériences (1889), que la bile joue un véritable rôle antiseptique dans les phénomènes digestifs : en effet, tant que le chyme contenu dans le duodénum et dans l'intestin grêle possède une réaction acide, l'action des micro-organismes y est annihilée; mais quand, par suite de l'afflux incessant du suc pancréatique cette acidité s'est atténuée et tend à devenir insuffisante, la présence de la bile assure, pendant un certain temps encore, l'antisepsie de la masse.

Rappelons enfin, pour terminer la série des hypothèses émises sur le rôle de la bile, celle déjà ancienne de Küss : après chaque digestion, la bile provoquerait la chute de la couche superficielle de l'épithélium qui serait devenu impropre à une nouvelle digestion ; elle déterminerait un véritable balayage ou plutôt un ramonage du tube intestinal.

V. BILE DANS LES MALADIES.

Étant données l'impossibilité de se procurer de la bile humaine, immédiatement après la mort, et les modifications qu'elle éprouve fatalement par suite de son séjour dans la vésicule, il est tout naturel que nos connaissances sur les variations de composition de la bile dans les conditions physiologiques soient très incomplètes.

Les mêmes difficultés se présentent dans les cas pathologiques, et malgré les nombreuses recherches de Frerichs et de Gorup-Besanez, sur la bile dans les maladies, les résultats obtenus sont trop insuffisants pour apporter des éléments réellement utiles au diagnostic des maladies.

La bile est souvent visqueuse, par suite de la forte proportion de mucine.

La couleur peut être modifiée et même devenir nulle; Ritter a signalé le premier l'existence de bile incolore dans la vésicule biliaire de l'homme, à la suite de divers états pathologiques, et notamment dans les dégénérescences graisseuses; et, sauf dans quelques cas exceptionnels, en particulier dans la bile d'un fœtus, il a constaté en même temps l'absence de sels biliaires; le même fait a été vérifié dans la cirrhose hypertrophique (Garnier).

Tout récemment, Birch et Spong ont également constaté la présence d'une bile incolore, chez deux femmes porteuses d'une fistule biliaire, à la suite d'affections du foie. Le liquide sécrété, variant de 20 à 30 centimètres cubes par jour, était limpide ou à peine opalescent, légèrement filant, à réaction alcaline très prononcée. Sa densité variait entre 1011 et 1012. Évaporé à 100 degrés, il laissait un résidu de 20^{gr},70 dont 12,65 de matières organiques et 8,05 de sels fixes. Les substances organiques consistaient principalement en mucine et un peu d'albumine, tandis que les sels fixes étaient formés de 6,34 pour 1.000 de chlorure de

sodium, de 0,7 pour 1.000 de carbonate de sodium, et 1,17 pour 1.000 de sels de potassium et d'acide phosphorique. Le liquide jouissait de propriétés diastasiques et n'émulsionnait pas les graisses. Sa conservation était facile, mais il n'agissait pas comme antiseptique (R. Maly, 1888).

Dans les néphrites chroniques, l'hydrothorax, l'atrophie du foie, la bile peut contenir de la cholestérine cristallisée en quantité variable. Les dépôts de cholestérine paraissent se produire surtout à la suite d'affections intestinales, accompagnées de parésie du tube digestif, et être dues à une concentration de la bile par déperdition d'eau (Gorup-Besanez).

Dans un cas de tuberculose et de typhus, la bile renfermait de nombreux globules graisseux et d'abondants cristaux d'acide palmitique. La graisse paraît d'ailleurs augmenter dans la bile, à la suite de maladies colliquatives (Gorup-Besanez).

La dégénérescence graisseuse du foie, ou plutôt l'accumulation de graisse dans cet organe, paraît sans influence sur la composition de la bile, ainsi qu'il résulte des expériences de Ritter sur les foies gras d'oies. La bile très claire renfermait alors de 76,5 à 84 pour 1.000 de principes fixes, dont 55,2 à 62,8 de sels biliaires et 6,8 à 8,9 de cholestérine et de graisses.

La dégénérescence amyloïde a une action plus manifeste; dans un cas, Hoppe-Seyler a trouvé, dans la vésicule, une bile très colorée renfermant 64,15 p. 1.000 de principes solides, dont 19,37 seulement solubles dans l'alcool, le reste étant formé surtout de mucine.

La leucine et la tyrosine apparaissent dans la bile dans les cas d'atrophie et de ramollissement du foie; on les a trouvées également dans le typhus.

Dans l'urémie et le choléra, la bile contient une assez forte proportion d'urée. Elle peut aussi contenir du sang, du pus, du glucose (dans un cas de diabète, Neukomm).

L'hypérémie du foie, occasionnée par un arrêt de la circulation veineuse, fait apparaître l'albumine dans la bile (Frerichs).

VI. CALCULS BILIAIRES.

Les calculs biliaires sont des concrétions de couleur et de forme variables, que l'on rencontre dans la vésicule biliaire et les canaux hépatiques, et qui peuvent passer dans l'intestin par l'intermédiaire du canal cholédoque, en provoquant le plus souvent des accidents de coliques hépatiques.

Les calculs sont formés par les matériaux de la bile qui se déposent à l'état solide et insoluble autour d'un flocon de mucus, de débris d'épithélium ou de tout autre noyau insoluble.

1. NOMBRE DES CALCULS.

Le nombre des calculs contenus dans chaque vésicule peut varier; mais, en général, ils sont multiples, et le plus souvent semblables.

Leur poids et par suite leur volume varient en raison inverse de leur nombre; ainsi Ritter a trouvé :

Dans	7 cas	1	calcul	pesant de	2 à 6	grammes.
—	3 —	2	calculs	—	4,5	—
—	9 —	3	—	—	1 à 4	—
—	1 —	4	—	—	1,5 à 2	—
—	2 —	6	—	—	1,5 à 2	—
—	30 —	15 à 20	—	—	0,5 à 0,8	—
—	17 —	20 à 60	—	—	0,05 à 0,12	—
—	6 —	80 à 110	—	—	0,08	—

2. COMPOSITION DES CALCULS.

Ces calculs présentent à la coupe des différences d'aspect très variables, correspondant à des différences dans la composition chimique, et permettant de les classer en plusieurs catégories.

Les matériaux qu'ils renferment sont : la *cholestérine*, les *matières colorantes biliaires*, en partie combinées à la chaux (bilirubine, bilihumine, bilifuscine, biliprasine), les *sels biliaires*, des *graisses*, *du mucus* et des *épithéliums*, du *phosphate* et du *carbonate de chaux*.

Leur coloration est généralement blanc-jaunâtre; il y en a de rouge-bruns, noirs ou verts foncés, dans lesquels prédomine la bilirubine. Leur forme est arrondie, souvent polyédrique quand ils sont pressés les uns contre les autres dans la vésicule; on les trouve quelquefois en forme de tonneaux, et alors accolés par les bases.

Les calculs à cassure striée et cristalline sont formés surtout de cholestérine cristallisée. Quelquefois, mais rarement, la cristallisation est déjà superficielle et le calcul est translucide; le plus souvent la coupe a un aspect terreux ou cireux, et présente des couches rayonnantes et superposées de cholestérine. Ces couches peuvent être diversement colorées, ce qui indique une composition plus complexe, les parties colorées correspondant au maximum de pigment biliaire.

Au contact prolongé de l'éther, un calcul biliaire, réduit en poudre, cède au dissolvant la cholestérine ; le liquide tient en suspension des flocons colorés par les pigments biliaires; le noyau du calcul reste alors souvent bien apparent, et la plupart du temps coloré en brun par le bilirubinate calcique.

Le tableau suivant, dû à Ritter, contient l'analyse de nombreux calculs que l'auteur a pu répartir, d'après leur composition, en classes distinctes :

Composition des calculs biliaires (Ritter).

CARACTÈRES PHYSIQUES	NOMBRE de calculs	CHOLESTÉRINE	MATIÈRE organique autre	MATIÈRE minérale
I. Calculs blancs ou jaune cireux, ovoïdes et bosselés; — translucides ou opaques; — poids notable : 2 à 9 et même 28 grammes. — Cassure jaune ou blanche nettement cristalline, rayonnée	28	98,1	1,5	0,1
II. Contour opaque; — forme générale d'un tonneau. — Cassure cireuse sans trace de cristallisation	16	97,4	2,1	0,5
III. Contour et forme très variables ; — mélange intime de cholestérine et de matière colorante ; — cholestérine en paillettes, rayonnant du centre.	580	70,6	22,9	6,5
IV. Couleur et forme variables ; — même composition que les précédents, mais structure amorphe.	94	64,2	27,4	8,4
V. Aspect extérieur des calculs opaques du premier groupe ; mais à la coupe, couches alternatives et très distinctes de cholestérine amorphe et de matière colorante.	220	81,4	15,4	3,2
VI. Comme les précédents, mais couche extérieure formée de la matière colorante	16	84,3	12,4	3,3
VII. Traces de cholestérine ; — tout matière colorante (bilirubine ou bilihumine) et mucus.	3	traces	75,2	24,8
VIII. Calcul dur, pesant, amorphe, grisâtre, ne se laissant pas rayer par l'ongle.	1	0,0	18,1	91,9

Parmi les éléments anormaux des calculs biliaires, Stokhardt et Marchand ont signalé l'acide urique. Dans les éléments minéraux on a trouvé, à côté du carbonate de chaux et de la chaux vive, résultant de la calcination de la combinaison calcique de la bilirubine, de la silice, des traces de fer, de cuivre et même de manganèse.

Comme nous l'avons dit précédemment, les calculs biliaires des animaux, et surtout du bœuf, sont exceptionnellement riches en bilirubine, et constituent la matière première la plus abondante pour la préparation de ce pigment. Maly a trouvé de 28 à 45 pour 100 de bilirubine dans les calculs biliaires du bœuf et, dans un calcul provenant d'un porc, Phipson en a retiré 61,36 pour 100. Les calculs de ce genre sont le plus souvent friables et colorés en brun foncé.

a) Composition des calculs biliaires d'origines différentes.

Les tableaux suivants, également dus à Ritter, indiquent la composition moyenne détaillée de calculs des classes III et IV dont nous avons donné précédemment les caractères de structure (n° 1), de calculs de la classe VII (n° 2), et enfin de celui de la classe VIII (n° 3) qui est unique dans son genre :

Analyse de calculs biliaires (Ritter).

ÉLÉMENTS	N° 1	N° 2	N° 3
Cholestérine	62,3	0,9	0,4
Sels biliaires solubles dans l'eau	18,3	6,2	1,5
Sels minéraux solubles dans l'eau	4,1	13,2	0,8
Composés solubles dans les acides	9,1 (Dont matières organiques 3,9)	17,8 (Dont sels fixes 7,9)	»
Bilirubine	1,2	12,1	0,6
Bilifuscine	0,4	5,9	»
Biliprasine	0,8	6,2	0,8
Bilihumine	1,5	28,1	12,8
Carbonate de chaux	»	»	64,6
Phosphate tricalcique	»	»	12,3
Phosphate ammoniaco-magnésien	»	»	3,4
Mucus, pertes	2,3	6,2	2,8
	100,0	100,0	100,0

Les cendres des calculs biliaires ramènent toujours fortement au bleu le tournesol rouge, quoiqu'elles ne contiennent qu'une quantité de carbonate non en rapport avec celle de l'acide carbonique nécessaire pour saturer les cendres. Cette alcalinité provient, en majeure partie, de combinaisons organiques de la chaux avec les pigments biliaires et, en particulier, avec la bilirubine. Il est également probable que les traces de sulfates qu'on y trouve proviennent de la décomposition des taurocholates alcalins.

Les analyses suivantes ne portent que sur les cendres de calculs de la troisième et de la quatrième classe; le carbonate de chaux primitif a été calculé d'après la quantité d'acide carbonique dégagé de la poussière du calcul non incinéré, dans un petit appareil de Bobière.

Composition des cendres de calculs biliaires (Ritter).

Carbonate de chaux primitif	22,2
Carbonate de chaux (des combinaisons organo-calciques)	69,4
Sulfate de chaux	1,8
Phosphates terreux (de chaux et magnésie)	2,9
Phosphate de fer	0,9
Silice, chlorures, alumine, pertes	2,8
	100,0

b) Calculs d'une même vésicule.

L'analyse des calculs d'une même vésicule montre qu'en général leur composition est à peu près identique, et que, très souvent, leur formation est simultanée. Ils ont d'ailleurs tous le même poids, tandis que, pour des calculs formés à des époques différentes, leur poids et leur composition chimique diffèrent; d'ailleurs ceux de ces derniers dont la composition est semblable possèdent encore le même poids.

3. NON HOMOGÉNÉITÉ DES CALCULS.

L'étude des diverses couches d'un même calcul montre que les parties externes de ceux qui ont un aspect physique uniforme à la coupe, sont plus riches en cholestérine que les parties centrales qui contiennent plus de matières inorganiques; mais ces différences sont peu accentuées pour les calculs de cholestérine presque pure, comme le montre l'analyse suivante d'un calcul presque blanc qui pesait 6gr,4 (Ritter).

	Cholestérine.	Matière organique.	Matière inorganique.
Calcul entier.	97,2	2,2	0,6
Partie corticale	98,6	2,1	0,3
Partie centrale.	97,9	2,3	0,8

4. CAUSES DE LA FORMATION DES CALCULS BILIAIRES.

L'aspect de la coupe peut donner des renseignements sur la nature du noyau, ou centre de cristallisation des calculs; Ritter a trouvé que ce noyau était formé :

29 fois par de la cholestérine blanche;
650 fois par de la matière colorante visible à la loupe;

mais 267 fois, l'auteur n'a pu distinguer de noyau.

Il s'ensuit que, le plus souvent, il existe un noyau, et que ce dernier est presque toujours formé par des matières colorantes. Si l'on se reporte à la composition des cendres, on voit qu'il est très probable que ce sont les combinaisons insolubles et surtout calcaires des pigments, des acides biliaires ou des acides gras, qui forment bien souvent ce noyau dont la cause de production est inconnue.

Les noyaux de cholestérine peuvent provenir de ce que cette substance, se trouvant dans un liquide dont la composition varie d'un instant à l'autre, dans la vésicule biliaire, peut se précipiter à un certain moment, et devenir ainsi un centre de cristallisation.

CHAPITRE IV.

SUC PANCRÉATIQUE.

1. GÉNÉRALITÉS.

Le suc pancréatique se déverse dans le duodénum par le canal de Wirsung dont l'orifice est, suivant l'espèce animale, plus ou moins rapproché de celui du canal cholédoque; il provient de la sécrétion cellulaire des lobules du pancréas, glande allongée et assez volumineuse, placée vers la grande courbure de l'estomac. Cette glande unique et asymétrique possède une structure voisine de celle des glandes salivaires.

Bien que le suc pancréatique ait une réaction fortement alcaline, Lieberkühn et plus récemment Edinger ont prétendu que le tissu du pancréas frais est acide au tournesol. Cette opinion a été combattue par Henninger qui a observé que le pancréas du chien et du lapin, récemment tués, bleuit assez fortement le tournesol rouge, tout en communiquant une teinte rouge vineux au tournesol bleu; il attribue cette réaction amphotère à la présence du bicarbonate ou phosphate de sodium et de l'acide carbonique libre.

La glande pancréatique est riche en albumine; elle renferme en outre des produits de desassimilation tels que la leucine et la tyrosine, de faibles quantités de xanthine, d'hypoxanthine, de guanine, d'acides gras et d'acide lactique, qui paraissent provenir de la matière albuminoïde et résulter de l'action simultanée des ferments solubles, spéciaux à la glande, et de microbes qui déterminent la putréfaction si rapide du pancréas. On y a trouvé de l'inosite (Kultz).

Le tissu pancréatique, comme le suc qui en provient, possède la propriété de saccharifier l'amidon, de saponifier les graisses (?) et surtout de peptonifier les matières albuminoïdes, propriétés que l'on doit attribuer à la présence de ferments solubles ou diastases, sécrétées par l'organe glandulaire.

2. MODE DE SÉCRÉTION.

La sécrétion du suc pancréatique n'est point continue. Elle commence immédiatement après le repas et atteint un premier maximum au bout de deux heures; puis elle diminue peu à peu jusque vers la quatrième ou la cinquième heure, pour se relever ensuite et arriver, entre la cinquième et la septième heure, à un second maximum moins élevé que le premier. A partir de ce moment, la sécrétion

décroît encore, sans qu'on puisse affirmer qu'elle devienne nulle entre deux digestions, sauf chez l'animal à jeun depuis longtemps.

La fonction du pancréas est donc subordonnée à la présence, dans l'estomac et dans l'intestin grêle, des aliments qui, par un réflexe, déterminent la sécrétion du suc pancréatique; en effet, chez le lapin dont l'estomac est toujours plein, la sécrétion ne s'arrête pas, mais devient seulement moins abondante.

C'est pour cette raison qu'on recueille le suc pancréatique le plus actif en opérant sur un animal en pleine digestion, et que l'on obtient également des liquides doués d'un fort pouvoir digestif, en faisant infuser dans l'eau, à 25 ou 30 degrés, les fragments de la glande de l'animal soumis pendant six heures à une alimentation continue.

3. QUANTITÉ.

Comme il est très difficile d'évaluer la quantité de suc pancréatique sécrété dans les 24 heures, on comprend les divergences que présentent les chiffres cités par les divers auteurs. Ainsi Bidder et Schmidt donnent le chiffre de $0^{gr},8$ de suc par kilogramme d'animal, chez le chien, dans les huit premières heures de la digestion; Bidder et Strebitzky indiquent de 3 à 5 grammes de suc pour la même unité, dans les 24 heures; d'autres observateurs, Kœlliker et Muller entre autres, donnent des chiffres beaucoup plus forts. Lacompte rapporte un cas de fistule pancréatique, chez une femme de 70 ans, dont le produit recueilli variait de 80 à 125 grammes par jour; on a calculé, sans preuve absolue d'ailleurs, et en se basant uniquement sur le poids du pancréas chez l'homme, que la sécrétion quotidienne était de 200 à 350 grammes de liquide.

Colin a mesuré la sécrétion dans les diverses espèces animales; il cite les chiffres suivants par kilogramme d'animal, et pour les 24 heures :

ESPÈCE ANIMALE	SÉCRÉTION en grammes
Cheval	16,8
Bœuf	14,4
Mouton	12,0
Porc	7,2
Chien	2,4

4. MODE D'OBTENTION.

On obtient le suc pancréatique par des fistules artificielles, dont les premières ont été établies par Régnier de Graaf, en 1662. Les procédés de Cl. Bernard, de Ludwig et Weinmann, de Colin permettent d'établir assez facilement des fistules soit temporaires, soit permanentes, sur le chien, le bœuf, le porc, le mouton, le lapin, les oiseaux et en particulier les pigeons; sur le cheval, les fistules réussissent très difficilement.

On n'a encore observé que quelques rares cas de fistule pancréatique chez l'homme. On comprend dès lors que le suc pancréatique n'ait guère été étudié que chez les animaux, et particulièrement chez le chien.

5. SUC PANCRÉATIQUE ARTIFICIEL.

Dans le but d'obtenir un liquide possédant les propriétés digestives du suc pancréatique, on peut, en partant du pancréas frais, employer soit le procédé de Wittich (extraction par la glycérine), soit les premières phases du procédé de Danilewski, ou encore celui de Heidenhain. A cet effet, on triture la glande avec du verre, puis on ajoute, par gramme de pulpe glandulaire, 1 centimètre cube d'acide acétique à 1 p. 100; on triture de nouveau pendant dix minutes, on additionne de 1/10 de glycérine et on laisse infuser durant 3 jours. Le liquide filtre plus facilement que l'extrait glycériné pur de Wittich, et se montre très actif.

On peut conserver la glande fraîche dans l'alcool, pour ne la broyer qu'au moment du besoin, avec la poudre de verre et de l'acide acétique ou chlorhydrique dilué à 1 p. 100. On peut également remplacer la glycérine, comme agent d'extraction, par une solution aqueuse d'acide borique à 5 p. 100.

L'essentiel, dans tous les cas, est de recueillir le pancréas sur des animaux en pleine digestion; à ce moment la glande présente un aspect rouge dû à une accélération de la circulation (Meissner, Kühne). L'infusé de pancréas provenant d'animaux restés à jeun, ne possède aucune action digestive sur l'albumine (Wittich). Cependant Kühne, prétend que les glandes, momentanément inactives, peuvent acquérir de nouvelles propriétés digestives après l'addition de faibles proportions d'acide.

I. ÉTUDE CHIMIQUE DU SUC PANCRÉATIQUE.

1. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

Les caractères du suc pancréatique sont complètement différents, suivant qu'il provient d'une fistule temporaire ou d'une fistule permanente. Dans le premier cas, quand l'animal, opéré tout récemment, se trouve en pleine digestion, le suc pancréatique coule immédiatement par la canule, peu ou point altéré; mais, par la suite, se développent des accidents inflammatoires qui se propagent jusqu'à la glande, laquelle ne donne plus alors qu'un suc aqueux et anormal; c'est toujours le cas des fistules permanentes.

Le suc pancréatique d'une *fistule temporaire* est un liquide incolore, limpide, inodore, filant, de consistance presque sirupeuse, de saveur un peu salée; il mousse fortement par l'agitation. Sa réaction fortement alcaline est attribuée à du carbonate de soude. Il se prend en gelée par le refroidissement. Sa densité varie de 1,008 à 1,010. Il est exempt d'éléments morphologiques.

Chez le mouton, le bœuf, le cheval, le porc et surtout le lapin, le suc pancréatique est moins filant et plus aqueux; d'ailleurs, au bout de quelque temps

et d'une façon générale, la sécrétion perd un peu de sa viscosité et se rapproche du liquide des fistules permanentes.

Les *fistules permanentes* donnent un produit de sécrétion limpide, incolore et inodore, mais fluide et très aqueux. Le liquide mousse encore fortement, mais sa densité est faible, et il ne se prend plus en gelée par le refroidissement. Bien que quelques auteurs, en particulier Pawlow et Afanasiew le considèrent comme normal, on admet généralement que le suc de fistules permanentes n'est que du suc altéré, et par suite bien différent de celui qui est sécrété à l'état normal.

2. PRINCIPES CONSTITUANTS DU SUC PANCRÉATIQUE.

On peut, comme on l'a fait pour la salive et le suc gastrique, résumer la composition du suc pancréatique en quelques mots, et dire que c'est une *solution alcaline de trois (?) diastases qui peuvent agir sur les trois espèces d'aliments :* les *amylacés*, qui sont saccharifiés ; les *matières albuminoïdes* qui sont transformées en peptones ; les *corps gras* enfin, qui sont émulsionnés et saponifiés (?). Les deux premières diastases seules sont bien connues.

Les éléments constituants du suc pancréatique peuvent être distribués en deux classes :

1° **Principes constants** : de l'*eau ;* de l'*albumine ;* de l'*albuminate de potasse ; trois (?) ferments* dont l'un saccharifie l'amidon ; le second transforme l albumine en peptone, tandis que le troisième (?) saponifie les graisses ; de la *leucine* dont on trouve des traces même dans le suc absolument frais ; des traces de *corps gras* et de *savons alcalins ;* des *matières extractives diverses* solubles dans l'alcool ; des *sels minéraux : chlorure de sodium* qui domine, *phosphates et sulfates alcalins, phosphates de calcium et de magnésium, carbonate de calcium* et trace de *phosphate de fer*. On y a encore signalé la présence du *carbonate de soude* (Cl. Bernard) et du *chlorure de potassium* (Kröger).

2° **Principes anormaux** : Hoppe-Seyler a retiré de l'*urée* du liquide contenu dans le canal excréteur du pancréas, dans un cas d'ictère. L'*iodure de potassium*, pris à l'intérieur, passe rapidement dans le suc pancréatique, moins vite cependant que dans l'urine et dans la bile (Cl. Bernard). On y retrouve aussi, après leur ingestion, le *chlorate de potassium*, et le *cyanure jaune*. Enfin on a retrouvé de l'*oxyde de zinc* dans le liquide du pancréas (Michaelis).

3. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES GÉNÉRALES DU SUC PANCRÉATIQUE.

Refroidi à 0 degré, le suc pancréatique provenant de *fistules temporaires* donne une gelée transparente dont la réaction alcaline est moins forte que celle du liquide surnageant ; ce dernier ne renferme presque plus d'albumine coagulable. Le caillot se liquéfie rapidement à la température ordinaire.

Chauffé à 72 degrés, il abandonne un coagulum floconneux blanc qui se contracte fortement et nage dans un liquide très alcalin qui contient de l'albuminate de potasse, et donne un nouveau précipité quand on le neutralise exactement par l'acide acétique ou lactique.

Chez le lapin, le suc pancréatique ne se coagule pas en masse par la chaleur, et devient seulement opalescent.

Le suc pancréatique liquide précipite par les acides sulfurique, chlorhydrique, azotique, métaphosphorique et acétique concentrés, et non par les acides très dilués. Le coagulum nitrique se colore rapidement en jaune, puis en orange; après sa production, il se redissout facilement dans un excès de réactif.

La coloration rouge serait due à l'indol et à la naphtylamine (?) résultant de la putréfaction du liquide pancréatique.

Il est précipité de même par les sels halogènes, par beaucoup de sels métalliques, par le chlore, le brome, l'iode, le tannin et l'alcool : le précipité alcoolique se redissout dans l'eau.

L'eau chlorée donne un précipité blanc qui devient souvent rosé; cette coloration disparaît au bout d'un certain temps, et peut reparaître par l'addition d'acide nitrique chargé de vapeurs nitreuses. D'abord attribuée par Tiedemann et Gmelin au suc pancréatique frais, cette réaction de coloration n'appartient, d'après Cl. Bernard, qu'au suc altéré. Elle disparaît par les progrès de la putréfaction, bien que le corps colorable existe encore dans le liquide putréfié; on peut, en effet, l'entraîner par l'acétate de plomb et décomposer le précipité plombique par l'acide sulfurique. La liqueur filtrée se colore en rose par l'eau de chlore et la coloration disparaît par un excès de réactif.

Les alcalis libres ou carbonatés n'ont pas d'action visible sur le suc pancréatique liquide; ils s'opposent au contraire à la coagulation par la chaleur, et redissolvent le précipité obtenu à chaud ou par l'action des acides faibles et de l'alcool.

De tous les liquides de l'économie, aucun n'est plus rapidement altérable que le suc pancréatique : au contact de l'air et à une température modérée, il se décompose au bout de quelques heures. Le liquide perd sa viscosité, se trouble, et n'est plus coagulé par la chaleur; celle-ci lui fait perdre seulement un peu de sa transparence, et lui communique une odeur particulière, semblable à celle du contenu intestinal. Le suc très frais renferme toujours d'ailleurs des germes de bactéries qui se développent avec rapidité dans le milieu éminemment favorable.

4. COMPOSITION DU SUC PANCRÉATIQUE.

Le suc pancréatique frais et pur ne pouvant être obtenu qu'au moyen de fistules du canal de Wirsung, il s'ensuit que les analyses portent exclusivement sur des liquides provenant d'animaux; et comme, d'autre part, la séparation des principes immédiats de nature organique de ce suc, et en particulier des ferments qu'il renferme, est extrêmement difficile, on conçoit que ces analyses soient très sommaires et encore bien incomplètes.

Le suc pancréatique du chien renferme en moyenne 10 p. 100 de principes solides, dont les 9 dixièmes sont de nature organique et 1 dixième formé de substances minérales; chez les autres animaux, la proportion des éléments solides est bien plus faible, et tombe à 2,15 p. 100 en moyenne chez le mouton, et 1,76 p. 100 en moyenne chez le lapin (Heidenhain). Le suc des fistules permanentes

est beaucoup plus pauvre encore, et ne contient plus, chez le chien, que 1 à 2 p. 100 de principes solides.

Les analyses les plus précises, dues à Schmidt qui a opéré uniquement sur des *chiens*, peuvent se résumer dans le tableau suivant :

5. **Analyse du suc pancréatique du chien** (Schmidt)

1.000 PARTIES DE LIQUIDE CONTIENNENT :	LIQUIDE extrait DU CONDUIT DE WIRSUNG		LIQUIDES PROVENANT D'UNE FISTULE A DEMEURE			
	I	II	I	II	III	Moyenne
Eau	900,76	884,4	976,78	979,83	984,63	980,45
Matières solides	99,24	115,6	23,22	20,07	15,37	19,55
Albumine (et pancréatine)	90,44	»	16,38	12,45	9,21	12,71
Sels	8,80	»	6,83	7,52	6,16	6,84
Sodium (uni à l'albumine)	0,58	»	3,818	2,858	3,249	3,31
Chlorure de sodium	7,35	»	1,917	3,481	2,210	2,50
Chlorure de potassium	0,02	»	1,008	1,059	0,738	0,93
Phosphate de calcium	0,41	»	0,051	0,100	0,051	0,07
Phosphate de magnésium	0,12	»	0,024	0,006	0,005	0,01
Phosphate trisodique	»	»	0,015	»	»	0,01
Calcium (uni à l'albumine)	0,32	»	»	»	»	»
Magnésium	»	»	»	0,015	0,006	0,01

Cl. Bernard a analysé un suc pancréatique normal provenant d'une fistule temporaire, et y a trouvé de 8 à 10 p. 100 de matières solides; 100 parties de ce résidu contenaient de 90 à 92 de matériaux organiques précipitables par l'alcool, mais retenant une trace de chaux, et 10 à 8 parties de cendres formées de carbonate de soude, de chlorures de sodium et de potassium, et enfin de phosphate de chaux.

Hoppe-Seyler a eu entre les mains le liquide qui s'était accumulé dans un diverticulum du conduit excréteur du pancréas, chez un *cheval*. Il lui a trouvé la composition suivante :

Eau	982,53
Albumine	0,22
Ferment extrait par l'eau du précipité formé par l'alcool	8,66
Sels solubles avec forte proportion de phosphate de soude	8,20
Sels insolubles	0,39
Pour	1.000,00

Herter a pu étudier le suc pancréatique de l'*homme*, dans un cas de dilatation du canal de Wirsung comprimé par une tumeur cancéreuse, et a obtenu les chiffres suivants, pour 1.000 de liquide :

Peptone et ferment	11,5
Matières organiques solubles dans l'alcool	6,4
Cendres	6,2
Matières solides totales	24,1

Les cendres étaient riches en phosphates alcalins. Le liquide primitif était clair, non filant, et fortement alcalin.

Il résulte des chiffres cités précédemment que, comme pour la salive, la proportion d'eau du suc pancréatique augmente avec la durée de la sécrétion, mais sans dépasser une certaine limite (Ludwig et Weinmann). L'état de la glande influe également, comme nous l'avons vu, sur la nature du suc sécrété; et tandis qu'au début, une fistule donne un liquide épais, visqueux, dense, riche en principes organiques, elle ne fournit plus, après quelque temps, par suite de l'inflammation par propagation du pancréas, qu'un liquide fluide, très aqueux et riche en carbonate de soude.

Enfin, il résulte principalement des recherches de Schmidt que la proportion des principes fixes, et surtout des matériaux organiques, varie en sens inverse de la quantité de suc sécrété pendant un même temps. Tout cela suffit pour expliquer comment Corvisart a pu trouver qu'une quantité donnée de suc pancréatique, capable de dissoudre, 10 à 15 heures après le repas, 10 grammes d'albumine coagulée, en fluidifie dans le même temps de 50 à 75 grammes, lorsqu'elle est excrétée vers la sixième heure de la digestion.

6. ÉTUDE DES ÉLÉMENTS CONSTITUANTS DU SUC PANCRÉATIQUE.

On a défini précédemment le suc pancréatique comme essentiellement formé d'une solution alcaline de principes diastasiques au nombre de trois, capables d'agir sur les trois espèces principales d'aliments, amylacés, albuminoïdes, et corps gras, de manière à les rendre solubles, dialysables, et, par suite, assimilables : ces trois modes d'action ont été vérifiés sur le suc pancréatique de l'homme, par Corvisart.

Sous le nom de *pancréatine*, que Cl. Bernard et Corvisart, auteurs de la découverte de l'action du suc pancréatique sur les matières albuminoïdes, ont réservé plus particulièrement au ferment peptonifiant du pancréas, on désigne aujourd'hui soit ce ferment seul, soit l'ensemble des trois ferments, ou encore leur mélange avec des impuretés de nature albuminoïde, tel qu'il se trouve dans le précipité du suc pancréatique par l'alcool. Il y a donc, dans l'emploi de cette dénomination, matière à confusion. Nous tenons à signaler cette cause d'erreur, et cela d'autant plus que, dans le commerce, on trouve, sous ce nom, des substances extraites du pancréas, dont la composition et, par cela même, le pouvoir digestif sont des plus variables.

La *réaction alcaline* du suc pancréatique a été attribuée à la présence du phosphate et surtout du carbonate de soude (Cl. Bernard, Henninger).

I. **Ferment peptonifiant.**

Les procédés de préparation du ferment peptonifiant du pancréas préconisés par les auteurs sont très nombreux; mais aucun d'eux, sauf peut-être celui de Lœw, ne donne un produit pur, bien défini par la constance de sa composition et de ses propriétés. Nous indiquerons néanmoins, avec quelques détails, ceux qui tiennent le premier rang.

a. Procédé de Danilewski.

On broie, avec du sable, le pancréas d'un animal tué six heures après un repas copieux, et on laisse digérer la pulpe dans de l'eau à 25 ou 30 degrés, pendant 2 heures, après lesquelles on exprime et on filtre le liquide. On ajoute un excès de magnésie calcinée; on filtre de nouveau, puis on traite par 1/3 de volume de collodion épais et l'on agite fortement. Le précipité gélatineux qui se forme est recueilli sur une toile, lavé à l'alcool, puis à l'éther, et enfin épuisé par l'eau ou la glycérine qui dissout le ferment; on le reprécipite ensuite par de l'alcool en excès.

On obtient ainsi une masse jaunâtre, amorphe, hygroscopique, dont la poudre est presque blanche; la solution, d'un blanc jaunâtre, donne un trouble passager sous l'influence des acides chlorhydrique et acétique en excès, et ne se colore pas davantage au contact de l'acide azotique. La solution neutre ou légèrement alcaline dissout les flocons de fibrine à 35-45 degrés, et les transforme en peptones; elle est sans action sur l'amidon et les corps gras.

b. Procédé de Wittich.

Ce procédé, analogue à celui qui a été décrit pour la pepsine de l'estomac, consiste essentiellement à épuiser par la glycérine la pulpe de pancréas non traitée d'abord par l'alcool. La solution glycérinique se montre très active à l'égard des matières albuminoïdes; elle donne, par l'alcool en excès, un précipité dont la solution aqueuse peptonifie encore énergiquement la fibrine. Ce procédé est recommandé par Schmidt.

c. Procédé de Kühne.

Le pancréas broyé est épuisé par de l'eau à 0 degré; la solution est traitée par l'alcool, et le précipité alcoolique mis en digestion, pendant quelque temps, avec de l'alcool absolu qui rend l'albumine insoluble. On reprend le coagulum desséché par l'eau qui dissout le ferment, et l'on additionne la solution aqueuse de 1 p. 100 d'acide acétique : il se produit un précipité qu'on sépare par le filtre et qu'on lave; les liquides acides sont alcalinisés par le carbonate de soude et portés à 40 degrés; on filtre pour séparer les sels terreux précipités et l'on concentre la solution à 40 degrés : il se dépose d'abord des cristaux de tyrosine. On soumet ensuite le liquide à la dialyse qui élimine le restant de la tyrosine et une certaine quantité de leucine et de peptone. Puis on achève l'évaporation et la dessication à 40 degrés, ce qui laisse finalement un résidu jaune paille, transparent et un peu élastique.

Le produit obtenu, auquel Kühne donne le nom de *trypsine* (1876), présente les caractères suivants : il est très soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et la glycérine; parfaitement sec, il peut être porté à 160 degrés sans altération. La solution aqueuse simple, ou légèrement alcalinisée par la soude, reste intacte à 40 degrés, mais s'altère rapidement à 70 degrés et perd son activité; soumise à l'ébullition avec les acides, elle est coagulée et se dédouble en 20 p. 100 d'albumine insoluble et 80 p. 100 de peptone. Elle est détruite par la pepsine en solution acide, mais l'inverse n'a pas lieu.

Il semble résulter du dédoublement de la trypsine sous l'influence des acides, en albumine coagulée et en peptones, comme de son insolubilité dans la glycérine, alors que Wittich a extrait du pancréas, au moyen de ce dernier véhicule, un ferment peptonifiant très actif, que le produit de Kühne n'est rien moins que pur. La trypsine n'a d'ailleurs pas été analysée.

La trypsine de Kühne dissout presque instantanément et en grande quantité la fibrine. L'acide acétique à 1/2 p. 100 ne modifie pas cette action, tandis qu'elle est entravée par les acides minéraux, chlorhydrique, sulfurique, azotique, et que le ferment est détruit lorsque le liquide contient plus de 1/2 p. 1000 d'acide.

Tout récemment (1886), Kühne a indiqué un nouveau procédé de préparation de la trypsine : on laisse macérer pendant 4 heures la glande pancréatique dilacérée dans une solution à 0,1 p. 100 d'acide salicylique, puis on filtre. Le résidu solide est abandonné pendant 12 heures au contact d'une solution de thymol et de soude à 0,1 p. 100; on filtre de nouveau. Les deux liquides acides et alcalins sont réunis et concentrés lentement et à basse température, de manière à arriver à une richesse de 0,5 p. 100 de thymol et autant de soude. On laisse refroidir et l'on sépare les cristaux de tyrosine; le liquide est acidulé par l'acide acétique et saturé de sulfate d'ammonium en cristaux. Il se sépare une masse poisseuse qui contient toute la trypsine; on la recueille sur un filtre qu'on lave avec une solution saturée de sulfate ammonique jusqu'à disparition de la réaction du biuret. Le précipité lavé représente la trypsine purifiée qu'on peut dessécher sur l'acide sulfurique et qui, dissoute dans une solution de soude à 0,25 p. 100 additionnée d'un peu de thymol, donne un suc artificiel stable et jouissant d'un pouvoir digestif très énergique.

L'élimination du sulfate ammonique et la purification complète de la trypsine se font par dialyse et précipitations réitérées par l'alcool. La trypsine se présente alors sous la forme d'une masse amorphe, blanche, pulvérulente.

d. Procédé de Lœw.

La glande hachée est abandonnée à elle-même à 14 degrés pendant 2 jours, puis mise à digérer pendant 2 autres jours avec une fois et demie son poids d'alcool à 40 p. 100. La masse est passée à travers un tamis de soie; le liquide est filtré et précipité par un mélange de 2 volumes d'alcool et 1 volume d'éther. Le précipité recueilli et exprimé est dissout dans l'eau, reprécipité par l'alcool éthéré, et séché sur l'acide sulfurique. On obtient ainsi un mélange de ferment et de peptones que l'on sépare en dissolvant le précipité dans l'eau et précipitant les peptones par l'acétate basique de plomb. On filtre, puis on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré dans le liquide filtré pour éliminer l'excès de plomb; on filtre de nouveau, et l'on précipite le ferment par un mélange d'alcool et d'éther. On lave la masse sirupeuse et épaisse à l'alcool absolu, et on la sèche sur l'acide sulfurique.

Par ce procédé, Lœw a obtenu (1882), pour 100 de pancréas, 0,2 de ferment purifié, très soluble dans l'eau, et offrant à la fois les propriétés peptogène et saccharigène; celles-ci disparaissent à 69-70 degrés. Ce ferment présente toutes les réactions des peptones véritables; et quand il a perdu, par l'ébullition, son action spécifique, il ne se distingue plus en rien de cette classe de corps dont il

possède d'ailleurs la composition, comme le montrent les chiffres suivants :

Carbone	52,75
Hydrogène	7,51
Azote	16,55
Oxygène. / Soufre	23,19
	100,00

II. Ferment diastasique.

Ce ferment, dont l'existence dans le suc pancréatique avait été signalée par Cl. Bernard (1856), se trouve tout formé dans la glande. En 1844 déjà, Valentin avait reconnu que l'infusion de pancréas saccharifiait l'amidon, mais jusqu'à présent le ferment lui-même n'a pas encore été isolé à l'état de pureté, bien que l'on ait indiqué plusieurs procédés de préparation.

a. Procédé de Cohnheim.

L'auteur épuise le pancréas par l'eau de chaux et soumet l'infusion calcaire à la série des opérations appliquées par lui, le premier, à l'extraction de la ptyaline des glandes salivaires. Le ferment qu'il obtient est soluble dans l'eau et dans la glycérine, et précipité de ses solutions par l'alcool ; il est précipité en partie par l'acétate de plomb, qui ne l'altère pas. D'après Kröger, il est détruit par les alcalis, les acides minéraux et l'acide acétique. A 40 degrés, il saccharifie très rapidement l'empois d'amidon. Il diffuse plus rapidement que les autres ferments à travers le parchemin végétal ; sa solution aqueuse devient inactive quand on le chauffe à 70 degrés, tandis que, parfaitement sec, il supporte une température de 100 degrés et plus.

b. Procédé de Wittich.

Wittich prépare le ferment diastasique en faisant d'abord macérer le pancréas de bœuf dilacéré, dans l'alcool fort, puis l'épuisant par la glycérine. Suivant l'auteur, l'alcool détermine la coagulation définitive ou la disparition du ferment peptonifiant qui se trouve mélangé au ferment diastasique, si on ne passe pas au préalable par l'alcool.

Cette opinion est contredite par Hüfner qui soutient, en s'appuyant sur son expérience personnelle, que même en faisant intervenir l'alcool, on obtient toujours les deux ferments, sucré et peptonique, mélangés.

En purifiant son produit par des dissolutions successives dans la glycérine et des précipitations par l'alcool, Hüfner a obtenu un corps de composition voisine de celle de l'émulsine ; l'analyse centésimale lui a donné, en effet :

Carbone	43,09 – 43,59
Hydrogène	6,5 – 6,8
Soufre	0,88
Azote	13,8 – 14

Ce corps donne, par l'incinération, un résidu fixe de 7 à 8 p. 100 environ.

L'auteur dit avoir préparé des ferments analogues avec les glandes salivaires.

les poumons et le vieux fromage, et les envisage comme des dérivés, par oxydation, des matières albuminoïdes; ces résultats ont été vérifiés par Podolinski et Liversdige.

c. Procédé de Danilewski.

Dans la préparation du ferment peptonique, le liquide séparé du précipité formé par l'addition de collodion retient la diastase sucrée; on l'évapore rapidement au 1/6, dans le vide, et on le mélange d'alcool fort; le précipité qui se forme est traité par de l'alcool à 50 degrés centésimaux, qui redissout le ferment avec quelques sels et un peu de tyrosine, et laisse l'albumine coagulée; on dialyse, puis on précipite, par l'alcool fort, le liquide privé des sels et concentré dans le vide. Le précipité desséché constitue le ferment diastasique, dont la solution transforme rapidement l'amidon en sucre.

III. Ferment saponifiant.

Le suc pancréatique émulsionne les graisses et les met dans un état de division si ténu, qu'elles restent fort longtemps en suspension et sont absorbées par les villosités intestinales. Cette propriété, découverte par Bouchardat et Sandras, confirmée par Eberlé d'abord, puis par Cl. Bernard, n'est pas due, comme l'a démontré ce dernier, à l'alcalinité du liquide qui la perd quand on filtre ce dernier, après l'avoir agité avec un excès de magnésie calcinée, bien qu'il garde sa réaction au tournesol.

Cl. Bernard et Berthelot ont constaté, en outre, que le suc pancréatique était capable, non seulement d'émulsionner les corps gras, mais encore de les saponifier, de les dédoubler par hydratation en glycérine et acides gras. Ils ont montré que la monobutyrine était presque complètement dédoublée quand on en fait digérer quelques centigrammes avec 20 grammes de suc pancréatique pendant 24 heures; et plus récemment, Bokay a constaté la saponification de la lécithine par l'infusion de pancréas.

Le dédoublement des graisses ne peut plus s'effectuer quand le suc pancréatique a été porté à l'ébullition, quelle que soit d'ailleurs la réaction du liquide; et la transformation peut se faire non seulement quand le liquide est alcalin, mais aussi quand il est neutre et même acide.

On a attribué ces effets à la présence d'un ferment spécial, de nature très altérable, qu'on n'a pas encore réussi à isoler; ce ferment serait détruit par l'alcool et non dissous par la glycérine.

En réponse à l'objection que la saponification des graisses est due, non à une diastase soluble, mais aux ferments figurés qui se développent si rapidement dans le suc pancréatique, Wassilieff a avancé récemment que le dédoublement des corps gras du beurre par une infusion de pancréas n'est pas entravé par l'addition d'une forte dose de calomel qui s'oppose au développement des bactéries.

a. Procédé de Paschutin.

D'après Paschutin, on pourrait isoler les trois ferments solubles du pancréas par des précipitations au moyen des sels suivants : tartrate de soude, arséniate

de potassium et bicarbonate de soude. Le bicarbonate de soude ou l'antimoniate de potasse, ajouté au suc pancréatique naturel ou au produit de l'infusion de la glande, donne un précipité dont la solution aqueuse agit sur les matières grasses. L'arseniate de potassium donne un précipité qui renferme l'agent actif de la digestion des féculents; enfin, sous l'influence du tartrate de soude ou de l'hyposulfite de soude ou encore du nitrate ammoniaque, on sépare le ferment de la digestion des matières albuminoïdes.

La séparation s'effectue avec plus de netteté et de rapidité en liqueur concentrée qu'en solution étendue.

b. Procédé de Defresne.

Après avoir reconnu : 1° que l'acide acétique à un certain degré de concentration, ajouté à une solution de pancréatine, paraît annihiler complètement son action sur l'amidon et la graisse, tandis que le ferment de l'albumine, plus résistant, se maintient dans la liqueur; 2° que l'alcool à divers degrés, ajouté en proportion variable à la même solution pancréatique, faisait naître des précipités différents contenant les trois ferments, Defresne a eu l'idée (1879) de préparer isolément ces corps qu'il nomme *myopsine*, *stéapsine* et *amylopsine*.

1° **Ferment peptonique ou myopsine.** — A une solution filtrée de suc pancréatique contenant 15 grammes de matériaux solides, on ajoute 40 grammes d'acide acétique, équivalant à 7gr,37 d'acide sulfurique pur. Au bout de 24 heures, on sépare le précipité par le filtre et on traite le liquide filtré par de l'alcool qui détermine la formation d'un nouveau précipité représentant le ferment peptonifiant; sa solution aqueuse digère 104 fois son poids d'albumine cuite, et reste sans action sur l'amidon et les graisses.

2° **Ferment des graisses ou stéapsine.** — Pour préparer les deux autres ferments, on part du pancréas du bœuf dont le pouvoir sur l'albumine est à peu près nul; on ajoute, au macéré de cet organe, de l'alcool à 26 degrés; après 24 heures, on recueille le précipité et on le lave avec soin ; sa solution aqueuse dédouble 24 fois son poids de corps gras.

3° **Ferment des amylacés ou amylopsine.** — A 100 grammes de macéré de pancréas de bœuf on ajoute 15gr,71 d'acide acétique équivalant à 2gr,88 d'acide sulfurique pur; on sépare immédiatement le précipité, et l'on traite deux heures plus tard le liquide limpide par 2 volumes d'alcool à 85 degrés. Le dépôt qui se forme constitue le ferment diastasique.

Les résultats fournis par les dernières méthodes exposées, celles de Paschutin et de Defresne, qui ont la prétention d'arriver à une séparation simultanée des trois zymases pancréatiques, sont fort sujets à caution; et il paraît peu probable qu'on arrive ainsi à séparer ces ferments dans un état suffisant de pureté.

7. SÉCRÉTION ET FORMATION DU SUC PANCRÉATIQUE.

Le pancréas paraît fonctionner par intermittences, et sa sécrétion s'effectue d'une façon discontinue sous l'influence d'excitations qui ne sont pas aussi nettement définies que celles qui président à d'autres sécrétions. Une alimentation abondante est éminemment favorable à la formation de grandes quantités de liquide actif;

mais on ignore la cause réelle de ce phénomène. On la rapporte généralement à une action réflexe provenant de l'excitation directe des nerfs de l'estomac et de la muqueuse intestinale; et, en effet, la sécrétion pancréatique augmente avec celle du suc gastrique, quand on excite la muqueuse stomacale par des vapeurs d'éther.

Après les repas, la glande pancréatique est rouge, érectile, et sécrète un liquide très visqueux, depuis la cinquième jusqu'à la neuvième heure; puis elle pâlit, le tissu devient flasque et ne donne plus qu'un produit fluide et aqueux, analogue à celui des fistules permanentes.

Le pancréas est d'ailleurs d'une composition très complexe et encore mal déterminée. Il est riche non seulement en matières albuminoïdes, mais aussi en leucine et en tyrosine. Scherer et Gorup-Besanez ont constaté la présence de la leucine dans le tissu bien frais de la glande; 10 kilogrammes de pulpe de pancréas de bœuf ont donné 180 grammes de leucine, avec de petites quantités de xanthine, d'hypoxanthine et de guanine (Scherer). Étant donnée l'altérabilité extrême du tissu pancréatique, on est en droit de se demander si la leucine et la tyrosine ne prennent pas naissance à la suite de l'action de la trypsine sur les matières protéiques qui le constituent, par un processus analogue à celui des deux premières phases de la digestion pancréatique.

Les expériences d'Henninger paraissent établir l'alcalinité du tissu pancréatique absolument frais. La réaction acide, constatée par Lieberkuhn, puis par Edinger, doit être attribuée à un commencement de putréfaction.

La sécrétion du pancréas est augmentée par l'excitation de la moelle allongée (Heidenhain) et du bout périphérique du grand splanchnique (Lebediew), par l'application directe de courants induits sur la glande (Kühne et Lea); ralentie, au contraire, puis arrêtée quand on prolonge les excitations précédentes; elle est arrêtée aussi par l'excitation du bout central du pneumogastrique (Bernstein), le vomissement, et en général, d'après Pawlow, par toute excitation sensitive. La section de tous les nerfs de la glande donne une sécrétion paralytique diffuse que n'arrête plus l'excitation du pneumogastrique.

Le pancréas frais renferme les trois ferments qui se trouvent dans le suc pancréatique.

La *formation du ferment digestif de l'albumine*, dans le pancréas, a été l'objet de travaux nombreux qui, s'ils ont jeté un jour nouveau sur la question, ne l'ont cependant pas éclairée complètement.

D'après Heidenhain, le tissu pancréatique frais ne renferme pas de ferment peptogène, ou du moins n'en contient que des traces, et l'infusion de la glande dans une solution de carbonate de soude à 1 p. 100 agit à peine sur la fibrine; de même, l'extrait glycérinique du pancréas, pris sur l'animal *pendant la vie*, n'agit pas davantage sur les matières albuminoïdes, et ne renferme que des traces seulement de ferment pancréatique. Mais que l'on abandonne la glande à elle-même pendant quelque temps, après l'extraction, ou, comme l'a fait Kühne, qu'on broie le pancréas entièrement frais avec des fragments de verre, en présence de l'alcool fort, et qu'on épuise ensuite la pulpe exprimée par l'eau ou la glycérine, on obtient une solution très active.

Le pancréas frais renfermerait, au lieu de trypsine, un corps soluble dans l'eau et dans la glycérine, que Heidenhain désigne sous le nom de *zymogène*, et qui

se transformerait rapidement, après la mort, en trypsine ; cette transformation serait retardée dans les solutions alcalines ou salines de zymogène, n'aurait pas lieu dans la solution glycérinique qui se conserverait indéfiniment, mais se produirait par l'action de l'eau et de la chaleur, par l'oxygène, l'eau oxygénée, la mousse de platine (Podolinski), l'alcool concentré (Kühne).

La proportion de zymogène du pancréas dépend essentiellement de l'état d'alimentation de l'animal, et se trouve en relation avec l'état physiologique de la zone des cellules granuleuses qui entourent les culs-de-sac des canaux excréteurs, et avec le moment de la sécrétion du suc pancréatique. C'est, en effet, pendant la période la plus active de la digestion, environ six heures après le repas, au moment où le suc pancréatique coule abondamment et avec son maximum de puissance digestive, que le pancréas contient le moins de zymogène; celui-ci, transformé en trypsine, a disparu des cellules granuleuses qui se sont rapetissées par suite de la liquéfaction aqueuse de leur contenu. La quantité de zymogène augmente ensuite et atteint son maximum de 16 à 30 heures après le repas, au moment où diminue, puis cesse la sécrétion du suc pancréatique, et où la zone des cellules granuleuses a repris son maximum d'ampleur.

On a attribué au contact de l'oxygène un rôle important dans la transformation du zymogène en trypsine. Podolinski a montré que les extraits pancréatiques devenaient plus actifs en laissant au préalable la glande au contact de l'air pendant 24 heures. Le même auteur a observé qu'en prenant une solution de zymogène dans le carbonate de soude à 1 p. 100, qui, portée à 37 degrés, ne dissout pas la fibrine lorsqu'on la place dans un atmosphère de gaz hydrogène ou carbonique, il suffisait d'y faire barboter de l'oxygène pendant une dizaine de minutes pour voir la fibrine se dissoudre presque aussi vite que dans une solution de trypsine.

Liverdsige a reconnu que le pancréas, épuisé par la glycérine, reprend son activité primitive après traitement pendant un certain temps au contact de l'air.

D'ailleurs Herzen prétend que l'oxyde de carbone fait repasser la trypsine à l'état de substance zymogène.

D'après Langendorff, la matière zymogène ne se formerait pas dans le pancréas qui ne serait qu'un lieu de dépôt de cette substance fabriquée dans l'organisme ; l'auteur prétend, en effet, qu'après avoir déterminé l'atrophie de la glande par la ligature des conduits excréteurs, on retrouve la substance zymogène dans le sang.

Schiff n'a pas manqué d'imaginer une *théorie des pancréatogènes*, comme il avait créé celle des pepsinigènes. Il y fait jouer un rôle important à la rate qui devrait modifier au préalable les peptones provenant de la digestion et de l'absorption stomacale, pour que le pancréas puisse se charger de ferment. Schiff étaie sa théorie sur d'ingénieuses expériences que Herzen a simplifiées de la manière suivante : on sacrifie trois chiens en même temps, le premier à jeun depuis 24 heures, le second, privé de rate et guéri, à la 7e heure de la digestion, le troisième enfin à la 7e heure de la digestion, et l'on fait des extraits pancréatiques de la glande de chaque animal. L'extrait provenant du premier animal ne digère pas l'albumine; celui du n° 2 n'agit pas mieux (chien dératé); enfin celui du n° 3 dissout environ 30 grammes d'albumine coagulée.

Les expériences d'Heidenhain paraissent en désaccord avec la théorie de Schiff, puisque la matière zymogène s'accumule dans le pancréas sans intervention de la rate. Mais on a vu qu'il y a un rapport constamment inverse entre la proportion de cette matière et celle de la trypsine dans le pancréas, et le moment où le ferment pancréatique est sécrété en plus forte proportion coïncide avec celui où la rate, dilatée, possède son maximum d'activité fonctionnelle. Cette remarque faite, Herzen admet qu'à ce moment la rate produit un ferment quelconque, capable de transformer le zymogène en trypsine, et pour le démontrer il opère de la manière suivante : il tue deux chiens, l'un, à jeun depuis 24 heures, dont il prend la rate et divise le pancréas en trois portions qu'il met à infuser séparément dans la glycérine, le second à la sixième heure de la digestion, et dont il prend seulement la rate bien dilatée. Il examine ensuite le pouvoir digestif de trois portions de pancréas traitées comme suit :

Première portion : simple extrait glycérique de pancréas frais : pas de digestion de l'albumine.

Deuxième portion : broyée avant l'infusion avec un fragment de la rate non dilatée du même chien : pas de digestion.

Troisième portion : broyée avant l'infusion avec un fragment de la rate dilatée du second chien tué en pleine digestion : digestion complète de l'albumine.

Herzen a repris ses expériences en remplaçant la glycérine, comme liquide extractif, par une solution aqueuse d'acide borique à 5 p. 100, et est arrivé au même résultat; il en conclut donc que la rate fabrique une substance capable de transformer le zymogène en trypsine.

On n'a pas encore fait de recherches spéciales sur la formation dans le pancréas de *ferment diastasique* et de *ferment des graisses*. Le ferment saccharigène semble préexister dans la glande, ou du moins se former aussitôt après la mort (Archives de Pflüger).

8. ORIGINE DE L'ALCALI DU SUC PANCRÉATIQUE.

La question relative à l'alcalinité de suc pancréatique a moins attiré l'attention des physiologistes que celle de l'acidité du suc gastrique. L'une des explications les plus plausibles qu'on puisse donner de ce fait est la suivante : on sait qu'au moment de la digestion stomacale la réaction de l'urine, d'acide qu'elle est normalement, devient neutre et même alcaline. On attribue cette alcalinité à une dissociation du chlorure de sodium dans les glandes à pepsine, suivie d'une sécrétion intrastomacale d'acide et d'une résorption sanguine de l'alcali. De là, une augmentation de l'alcalinité du liquide sanguin qui explique suffisamment celle de l'urine. Mais, comme ce n'est qu'une minime partie de l'alcali qui passe dans l'urine, la plus grande se porte sur le pancréas en vertu d'une attraction encore inexpliquée, et fournit au suc de cette glande sa réaction caractéristique. Il serait intéressant d'étudier les modifications de réaction de l'urine dans le cas d'une fistule pancréatique ou d'une atrophie de la glande.

II. ROLE PHYSIOLOGIQUE DU SUC PANCRÉATIQUE.

Il est admis aujourd'hui, d'après les expériences de Cl. Bernard et de Corvisart, dont les résultats remontent déjà à 1856, et ont été confirmés par les recherches de Bidder, Schmidt, Connheim, Kühne, Wittich, etc., que le suc pancréatique agit sur les trois espèces d'aliments : albuminoïdes, amylacés et corps gras. Nous allons passer successivement en revue la digestion pancréatique de chaque sorte d'aliment.

1. Digestion pancréatique des matières albuminoïdes.

Le suc pancréatique naturel ou artificiel dissout très rapidement les matières albuminoïdes solides ou coagulées (Cl. Bernard, Corvisart), bien plus rapidement que le suc gastrique, et les transforme comme ce dernier en peptones dialysables. L'analogie entre les deux réactions est complète en ce sens que, dans les deux cas, il se produit un terme intermédiaire ; seulement la syntonine ou acidalbumine de la digestion pepsique est remplacée, dans le cas du suc pancréatique, par un albuminate alcalin insoluble dans l'eau pure, soluble dans l'eau légèrement alcalinisée, presque insoluble dans le chlorure de sodium concentré, soluble dans l'acide chlorhydrique dilué. Il se forme également une propeptone qui paraît identique à celle que donne le suc gastrique.

La digestion pancréatique s'effectue normalement dans un liquide alcalin. Elle continue cependant encore dans un milieu neutre ou très peu acide ; ce dernier cas doit se présenter dans l'économie où l'intestin renferme, au moment de la digestion, le produit du mélange du chyme acide de l'estomac avec la bile et le suc pancréatique, mélange que l'on admet être finalement alcalin, mais qui cependant, dans certains cas, reste neutre ou même un peu acide. D'ailleurs la réaction du contenu de l'intestin grêle est habituellement acide chez les carnivores. D'autre part, Klug a démontré le peu d'importance de l'action de l'alcali dans la digestion pancréatique de l'albumine ; en effet, tandis qu'une infusion de pancréas additionnée de 1 p. 100 de soude transforme 1 gramme de fibrine en 0,510 de peptone et 0,015 d'une autre matière albuminoïde précipitable par un acide, la même infusion, sans addition de soude, donne encore 0,490 de peptone. La présence de la soude ne dissout donc que 0,02 de fibrine en plus que s'il n'y avait pas d'alcali.

La digestion des matières albuminoïdes s'opère déjà à la température ordinaire ; l'optimum de température est de 40 à 45 degrés ; au delà de 65-70 degrés, elle se ralentit considérablement.

L'action est abolie par la présence des acides minéraux libres, d'alcalis un peu concentrés et de sels métalliques ; elle est favorisée au contraire par certains sels alcalins, carbonate de soude (0,9 à 1,2 p. 100), de potasse, d'ammonium, chlorure de sodium ou ammonique, sulfate de soude, nitrate de potassium, les sels biliaires, et par suite la bile (Cl. Bernard), ce qui est l'inverse de ce qui se passe pour la digestion stomacale.

Chittenden et Cummins, reprenant les expériences de Cl. Bernard, ont montré que la bile et les sels biliaires, glycocholate et taurocholate de soude, favorisent l'action de la trypsine, mais que l'addition d'acide taurocholique la diminue. Elle n'est pas entravée par l'accumulation des peptones.

L'acide salicylique à faible dose n'a pas d'effet nuisible (Kühne); il en serait de même de l'acide lactique étendu (Lindberger).

La fibrine et l'albumine coagulée ne se gonflent pas dans le suc pancréatique, mais se désagrègent immédiatement et finissent par disparaître, en laissant un léger résidu.

On peut classer les diverses variétés de matières albuminoïdes par ordre de solubilité décroissante; la fibrine fraîche est attaquée le plus vite, puis vient la fibrine cuite, le gluten, la caséine, et après seulement l'albumine coagulée.

La matière collagène n'est attaquée qu'après avoir été soumise au préalable à l'action des acides, ou chauffée au-dessus de 70 degrés; la gélatine est transformée en peptone qui ne se prend plus en gelée par le refroidissement; le chondrogène est dissout en laissant un résidu de noyaux des cellules ; les fibres élastiques, la capsule du cristallin, les membranes du tissu adipeux sont partiellement attaquées; la corne, la matière amyloïde, la nucléine, la chitine, la mucine résistent au contraire.

Klug a trouvé que, en deux heures, le suc pancréatique frais de l'homme, dans les mêmes conditions, digère 42 p. 100 de fibrine du sang et 35,4 p. 100 de caséine; en trois heures, il digère 36,6 p. 100 de blanc d'œuf cuit.

L'action du suc pancréatique ne s'arrête pas à la production des peptones, comme le fait le suc gastrique, alors même que l'on empêche le développement des bactéries par l'addition d'antiseptiques appropriés. Une partie de la peptone se dédouble, par une hydratation ultérieure, et donne des produits nouveaux ; aussi a-t-on pu diviser cette action en trois phases successives.

1° Dans la *première phase*, phase de digestion vraie, la matière albuminoïde se transforme, par hydratation, en peptones qui paraissent identiques à celles de la digestion gastrique. Cl. Bernard admettait que l'action préalable du suc gastrique et de la bile sur l'albumine était indispensable à la digestion pancréatique; Corvisart a démontré, le premier, la fausseté de cette opinion, et prouvé que le suc pancréatique suffit à lui seul pour la peptonification.

2° Dans la *seconde phase*, apparaissent de grandes quantités de leucine et de tyrosine qui proviennent des peptones; car celles-ci diminuent à mesure que se produisent les acides amidés. La leucine et la tyrosine se forment encore quand, au contact du suc pancréatique, on place des peptones toutes formées au lieu de matières albuminoïdes.

A côté de la leucine et de la tyrosine, on trouve encore d'autres produits; l'acide aspartique, l'acide glutamique (surtout dans la digestion du gluten et de la fibrine), du glycocolle (dans la digestion de la gélatine).

Cette transformation partielle des peptones paraît aussi se produire dans la digestion pancréatique normale, chez le vivant, bien que divers auteurs aient soutenu l'inverse, et prétendu que la digestion s'arrête à la production des peptones.

En faisant réagir plus ou moins longtemps le suc pancréatique sur une même quantité de fibrine, Klug a obtenu les chiffres suivants de matière digérée :

Après 2 heures,	il y a	55	p. 100 de fibrine peptonifiée.	Odeur nulle.
— 3	—	63	—	
— 4	—	72	—	
— 5	—	71	—	Odeur putride.
— 6	—	66	—	
— 7	—	67	—	

Ces chiffres montrent nettement la séparation des deux premières phases de la digestion pancréatique des matières albuminoïdes. Dans la première l'absence d'odeur coincide avec la peptonification pure et simple de la fibrine, tandis que dans la seconde phase, déjà odorante, la diminution de fibrine peptonifiée tient à la formation de leucine et de tyrosine, aux dépens de la peptone déjà formée.

D'après Kühne et Chittenden, la molécule albuminoïde se dédouble, avec hydratation, dans la digestion pancréatique, en deux parties égales, *hémialbuminose* et *antialbuminose;* l'hémialbuminose se transforme à son tour en *hémipeptone* qui ne résiste pas à l'action de la trypsine et se décompose en leucine, tyrosine, etc., tandis que l'antialbuminose donne de l'antipeptone qui résiste entièrement à l'action ultérieure du ferment, pourvu que l'on empêche la production et le développement des bactéries de la putréfaction.

3° *Troisième phase.* Dans cette dernière phase, on constate une diminution dans la proportion non seulement des peptones, mais encore de la leucine et de la tyrosine, et l'on voit apparaître un certain nombre d'autres produits dont l'odeur pénétrante rappelle à la fois celle des produits de la putréfaction et des matières fécales. Parmi ces corps qui ne sont pas tous connus, on trouve du phénol, de l'acide benzoïque, les acides aspartique et glutamique, de l'acide phénylpropionique (E. et H. Salkowski), des acides gras volatils, de l'indol (Kühne et Nencki), du skatol, une substance qui précipite en filaments violets par l'eau de chlore. A côté de ces corps se forment des gaz odorants et souvent inflammables, constitués par un mélange d'azote, d'hydrogène, d'acide carbonique, d'hydrogène sulfuré et hydrocarbures divers.

Cette troisième phase arrive plus rapidement quand le milieu est alcalin, et se trouve retardée par une acidité même légère des liquides.

L'indol se produit surtout dans la digestion pancréatique naturelle ou artificielle de la fibrine, très peu dans celle de la gélatine (Nencki). Cet indol, résorbé en partie à travers la paroi de l'intestin, rentre dans le torrent circulatoire et apparaît dans les urines sous la forme d'indican ou acide indoxysulfurique dont il paraît constituer la source unique.

On verra, dans l'étude des urines, que Pisenti a cru trouver une relation directe entre la digestion pancréatique des matières albuminoïdes dans l'intestin et la quantité d'indican contenu dans l'urine. F. Muller, (1887) qui s'est occupé aussi de la question, a découvert un rapport inverse dans les quantités d'indol et de phénol contenues dans l'intestin et celles des dérivés sulfoconjugués correspondants qui existent au même moment dans les urines; c'est pen-

dant la digestion, alors que l'intestin est le siège de la fermentation pancréatique qui donne naissance aux produits aromatiques, phénol, indol et skatol, que l'urine renferme le moins de sulfoconjugués; ceux-ci atteignent rapidement leur maximum dans la période de jeûne.

La troisième phase de la digestion des matières albuminoïdes par le suc pancréatique prête matière à discussion.

On avait émis l'opinion que la présence de l'oxygène de l'air était nécessaire à la peptonification de la fibrine par le ferment pancréatique. D'après Hüfner il n'en est rien; pour le démontrer il prend un appareil à boules contenant l'une de la fibrine, l'autre du suc pancréatique artificiel, fait passer un courant d'hydrogène pour chasser exactement l'air, ferme l'appareil à la lampe d'émailleur, puis mélange les deux liquides. On voit alors la fibrine se dissoudre aussi rapidement qu'au contact de l'air.

Pour constater la rapidité avec laquelle s'accomplit l'hydratation des matières albuminoïdes par le ferment pancréatique, rapidité telle que les produits de dédoublement, leucine et tyrosine, apparaissent presque instantanément, Kühne fait digérer un pancréas de bœuf réduit en pulpe avec 2 litres d'eau et 4 grammes d'acide salicylique. Au bout de quelques heures la glande a disparu, s'est dissoute, sauf un léger résidu et une bouillie incolore de tyrosine.

Dans toutes ces expériences, comme dans d'autres, relatives à la préparation de peptones pancréatiques, on a pris toutes les précautions nécessaires pour éviter l'intervention des ferments figurés, soit en enlevant les germes de l'air, soit en ajoutant de l'acide salicylique. Dans ces conditions, il arrive de deux choses l'une : ou bien les produits de décomposition de la troisième phase n'apparaissent pas, ou bien ils sont retardés considérablement. Il est donc naturel de penser que, bien que ces derniers produits se forment d'une manière constante dans l'intestin et se retrouvent dans les matières fécales, ils ne sont que les termes ultimes de la décomposition putride provoquée par les bactéries ingérées avec les aliments que l'on voit fourmiller dans les fèces. La digestion pancréatique véritable qui a pour but final et exclusif la peptonification des matières albuminoïdes, s'arrête donc à la deuxième période; la troisième n'est qu'un épiphénomène dont l'action ne porte normalement que sur une très minime partie des peptones produites dans la première, la plus grande partie étant résorbée au fur et à mesure qu'elles prennent naissance.

Cependant certains auteurs ont envisagé la digestion pancréatique de l'albumine comme une véritable putréfaction; et, dès l'origine des recherches de Cl. Bernard et de Corvisart sur le rôle de la pancréatine, l'on voit apparaître cette théorie qui a été reprise par quelques auteurs contemporains. C'est ainsi que Jeanneret a soutenu que la digestion pancréatique était provoquée par des bactéries anaérobies qui préexisteraient dans le tissu pancréatique et se développeraient dès qu'elles arriveraient dans l'intestin au contact des matières albuminoïdes.

Béchamp avait déjà invoqué l'action des microzymas du pancréas dont il a indiqué un procédé de préparation (1881).

A propos de l'action spécifique du suc pancréatique sur les matières protéiques, on s'est demandé, comme on l'a fait pour le suc gastrique, comment il

ne digère pas les parois de l'intestin; la raison toute physiologique est probablement de même ordre, mais n'en a pas encore été démontrée.

La trypsine retarde la coagulation du sang. Injectée dans les vaisseaux, elle produit la dissolution des globules blancs, par une véritable digestion, et fait baisser la quantité de fibrine du sang (Albertoni).

Peptones pancréatiques. — On a vu que la digestion pancréatique des matières albuminoïdes marche parallèlement à celle du suc gastrique, et donne des produits intermédiaires et ultimes correspondants.

Les termes intermédiaires sont d'abord : un corps que l'on a voulu classer dans les globulines, et qui possède le pouvoir rotatoire de la paraglobuline :

$$[\alpha]_D = -48°,11 \text{ (Otto)}.$$

Cependant en raison de son insolubilité dans l'eau pure et dans le chlorure de sodium étendu, de sa solubilité dans les alcalis étendus et l'acide chlorhydrique faible, de la précipitation de sa solution après saturation avec du sulfate de magnésium solide, il appartient plutôt à la classe des *albuminates alcalins*. Viennent ensuite une *propeptone* qui se confond avec celle de la digestion pepsique, et, en dernier lieu, la *peptone* vraie, dont les propriétés physiques et chimiques sont les mêmes que celles de la peptone du suc gastrique. Ainsi, la peptone de fibrine possède les mêmes caractères, qu'elle provienne d'une digestion pepsique ou de l'action de la trypsine; le pouvoir rotatoire surtout est exactement le même :

$$[\alpha]_D = -65°,5 \text{ (Otto)}.$$

On ne remarque de différence que dans la composition élémentaire, comme il résulte des analyses de Otto avec la fibrine-peptone pancréatique.

Composition des peptones pepsique et pancréatique.

ÉLÉMENTS	FIBRINE-PEPTONE PEPSIQUE			FIBRINE-PEPTONE PANCRÉATIQUE
	Maly	Henninger	Kossel	Otto
C	51,40	51,43	49,69	50,00
H	6,95	7,05	6,96	6,81
Az	17,13	16,66	15,14	15,83
S	»	»	1,16	1,06
Cendres.	0,64	0,31	0,45	0,3-0,6

Les chiffres obtenus par Otto se rapprochent en effet de ceux de Kossel, mais sont inférieurs de 1 p. 100 environ, pour le carbone et l'azote, à ceux de Maly et Henninger.

2. Digestion pancréatique des matières amylacées.

Le suc pancréatique transforme rapidement l'amidon cru, et surtout cuit, en dextrine et matière sucrée. Quelques minutes suffisent pour faire disparaître la

coloration bleue de l'amidon avec l'iode. Cette propriété, observée par Valentin en Allemagne, Bouchardat, Sandras et Cl. Bernard en France, est analogue à celle de la ptyaline et de la maltine, mais bien plus énergique et plus rapide; ainsi Kröger a trouvé que 1 gramme de suc pancréatique de chien contenant seulement 14 milligrammes de principes solides, peut saccharifier, à 35 degrés et en une demi-heure, 4gr,672 d'amidon. D'après Klug, le suc pancréatique frais de l'homme dissout, en trois heures, 15 p. 100 d'amidon cuit et seulement 8 p. 100 d'amidon cru.

Comme avec toutes les diastases saccharigènes, le produit principal de la réaction n'est pas de la glucose, ainsi qu'on l'avait cru pendant longtemps, mais de la maltose; à côté, l'on trouve de l'achrodextrine et une petite quantité seulement de glucose (Musculus et de M hring); celle-ci augmente aux dépens de la maltose, quand on prolonge l'opération (12 heures et plus), mais il est probable que cette action secondaire est due à l'intervention de bactéries. L'équation suivante rend compte de la formation des produits principaux :

$$\underset{\text{Amidon.}}{21C^6H^{10}O^5} + \underset{\text{Eau.}}{9H^2O} = \underset{\text{Dextrine.}}{C^{24}H^{40}O^{20}} + \underset{\text{Maltose.}}{8C^{22}H^{22}O^{11}} + \underset{\text{Glucose.}}{C^6H^{12}O^6}$$

Nous renvoyons d'ailleurs, pour plus de détails, à ce qui a été dit à ce sujet, dans l'étude de la salive.

L'action saccharifiante du suc pancréatique s'accroît de 0 à 30 degrés, reste constante et maximum de 30 à 45 degrés, et disparaît vers 65-70 degrés.

Le suc pancréatique saccharifie aussi la matière glycogène, mais moins vite que l'amidon; il transforme également en sucre l'achrodextrine, ce que ne fait pas la ptyaline; il est sans action sur la saccharose et l'inuline.

La quantité de matière amylacée ou glycogène saccharifiée est exactement proportionnelle à la valeur du suc pancréatique, c'est-à-dire qu'elle croît proportionnellement à la quantité de suc employé, et que le temps nécessaire à la saccharification est inversement proportionnel à cette quantité de liquide.

L'action du suc pancréatique n'est pas entravée par la présence des autres sucs digestifs, de la graisse, des matières albuminoïdes, de l'acide phénique très étendu; elle est troublée par l'addition de carbonate de sodium à 0,05 p. 100. Cl. Bernard et Schmidt ont constaté que l'arrivée du liquide stomacal dans l'intestin n'arrête la fermentation saccharine qu'en l'absence de matières albuminoïdes sur lesquelles il puisse porter son action.

3. **Action du suc pancréatique sur les graisses.**

Le suc pancréatique agit de deux façons sur les graisses; il les émulsionne en totalité et les saponifie en partie.

1° Le suc pancréatique, agité avec des matières grasses liquides ou facilement fusibles, les émulsionne très facilement et d'une manière complète (Bouchardat, Sandras). Les corps gras sont réduits à l'état de globules extrêmement fins, mais facilement reconnaissables au microscope, et qui, même au bout de quelques jours, ne se réunissent plus à la surface sous la forme d'une couche huileuse et

transparente (Eberlé, Cl. Bernard). Il faut environ 2 grammes de suc pancréatique pour émulsionner 1 gramme de graisse.

On a vu que cette émulsion était indépendante de l'alcalinité du liquide, et ne se produisait plus quand on filtre le suc pancréatique sur de la magnésie calcinée; elle est encore manifeste, même à 0 degré.

D'après Duclaux, l'émulsion pancréatique des graisses ne serait pas due à l'action d'un ferment soluble dont la présence est difficile à expliquer, puisque l'émulsion se produit instantanément par l'agitation des deux liquides, et non lentement et progressivement, comme cela devrait arriver avec un ferment soluble. Pour ce savant, la condition nécessaire et suffisante pour que deux liquides non miscibles, insolubles l'un dans l'autre, donnent une émulsion, est d'ordre purement physique : il faut que *les tensions superficielles des deux liquides soient égales ou voisines*. C'est précisément le cas d'un mélange de graisses et de suc pancréatique, qui réalise cette condition, au même titre, il est vrai, qu'une solution de gomme arabique ou de tant d'autres substances analogues.

Nous aurons à revenir sur les recherches de Landwehr, à propos de l'absorption des graisses; pour l'instant, nous nous contenterons de dire que, d'après cet auteur, le pouvoir émulsionnant du suc pancréatique serait dû à la présence d'un corps nouveau, dérivé de la mucine, qu'il appelle la *gomme animale*, et qu'il a extraite du pancréas frais.

2° Le suc pancréatique décompose les graisses neutres en acides gras et glycérine, par un phénomène d'hydratation. Ainsi, quand on maintient de l'huile d'olive au contact du suc pancréatique alcalin, à 35 degrés, en agitant de temps en temps, on remarque que l'alcalinité du mélange décroît jusqu'à ce que la réaction devienne franchement acide; si le mélange était coloré primitivement par du tournesol bleu, la teinte s'atténue peu à peu et vire enfin au rouge. Les acides gras mis en liberté s'unissent à l'excès d'alcali pour former des savons d'abord neutres, puis acides. La transformation s'effectue non seulement quand la liqueur est alcaline, mais aussi quand elle est neutre et même acide (Berthelot.) L'infusion de pancréas, le tissu pancréatique lui-même agissent de la même façon.

La saponification des graisses a été attribuée primitivement à la présence, dans le tissu et le suc du pancréas, d'un ferment, le même que celui qui émulsionnerait les corps gras. Si ce ferment existe, et cela n'est rien moins que démontré, on le verra, il est en tous cas fort instable. L'alcool le détruit aussitôt; la glycérine ne parvient pas à l'extraire; et somme toute, le procédé de préparation qui a été rapporté d'après Defresne, ne donne guère de résultats brillants.

On a dit que la saponification des graisses ne se produisait plus après l'ébullition du liquide pancréatique, ce qui, joint à ces deux faits: 1° qu'elle exige une dose énorme de suc pancréatique (quelques décigrammes seulement de monobutyrine saponifiés en 24 heures par 20 grammes de suc frais, dans l'expérience de Berthelot), suc riche en bactéries et qui, dans les conditions de l'opération, devient le siège d'une fermentation putride très active; 2° qu'on ne trouve que de la graisse neutre dans l'intestin du fœtus qui ne contient aucun des microbes de la putréfaction, autorise l'opinion émise par Duclaux et d'autres auteurs, que cette saponification n'est que le résultat de l'action vitale des ferments figurés

qui se développent si rapidement dans le suc pancréatique, et n'a qu'une importance très secondaire pour la digestion des graisses.

Cependant l'extirpation du pancréas, ou sa destruction par l'injection d'un corps gras, est suivie d'un trouble dans la digestion des graisses qui augmentent dans les excréments ; mais cette absorption n'est pas complètement entravée et peut s'effectuer dans une certaine mesure (Bérard, Schiff).

Parallèlement à la saponification des corps gras, et par un phénomène d'hydratation analogue, le suc pancréatique peut dédoubler les éthers, l'éther acétique, par exemple, en alcool et acide acétique (Héritsch), et la lécithine en acide phosphoglycérique, neurine et acides gras (Bokay).

Les corps gras les plus digestibles sont l'huile d'olive, puis le beurre, la graisse d'oie, et enfin celle de porc ; la digestion pancréatique des deux premières s'effectue facilement entre 30 et 40 degrés, tandis que celle de la graisse de porc, pour se faire dans le même temps, exige une température de 40 à 50 degrés (Klug).

III. VARIATIONS DE COMPOSITION DU SUC PANCRÉATIQUE DANS L'ESPÈCE HUMAINE ET DANS LA SÉRIE ANIMALE.

Jusqu'à présent, les recherches concernant les variations de composition du suc pancréatique, avec les espèces animales et les conditions physiologiques diverses auxquelles peut se trouver soumis l'individu ou l'animal observé, sont bien peu nombreuses. On a vu précédemment les différences profondes qui distinguent le suc des fistules temporaires de celui des fistules permanentes, ainsi que l'influence de la durée de la sécrétion.

On a essayé de déterminer l'action de quelques alcaloïdes sur la sécrétion des fistules pancréatiques ; l'atropine la diminue ou l'arrête, excepté chez le lapin ; la physostigmine de la fève de Calabar l'accélère ; la pilocarpine reste sans effet ; la nicotine se comporterait de même, si Lindau n'avait observé une augmentation. Pour le curare, il y a discussion : Bernstein admet une augmentation, alors que Heidenhain dit avoir constaté un ralentissement.

Dès le troisième tiers de la vie fœtale, le pancréas possède déjà le pouvoir de digérer l'albumine (Albertoni, Langendorff). Zweifel avait d'ailleurs constaté que le ferment peptonique et celui des matières grasses existent quelquefois déjà chez les nouveau-nés.

Le ferment saccharifiant paraît manquer chez le nouveau-né (homme), et ne se formerait que dans le deuxième mois qui suit la naissance, pour atteindre son maximum d'action à la fin de la première année (Korowin et Zweifel). Il en serait de même chez le lapin, tandis qu'il existerait de bonne heure, dans la vie fœtale, chez le porc, le rat et le veau (Langendorff).

Chez beaucoup de poissons, le suc pancréatique, ou plûtot la sécrétion intestinale, est acide et ne renferme pas de ferment saccharifiant; chez les vers, le ferment des albuminoïdes se distingue de la trypsine en ce qu'il ne donne ni leucine ni tyrosine (*isotrypsine*). Enfin il existe, chez un certain nombre d'inver-

tébrés (mollusques, arthropodes), un ferment peptonifiant analogue à la trypsine (Krukenberg).

Il peut être utile, à ce propos, d'indiquer comment on peut distinguer la pepsine de la trypsine, dans un liquide physiologique qui possède la propriété de digérer les matières albuminoïdes : si le liquide acidulé par de l'acide chlorhydrique détruit les diastases de la salive et du malt, ainsi que l'émulsine et la myrosine, il renferme de la pepsine; la trypsine au contraire ne possède pas cette action destructive (Bourquelot).

Klug a comparé le suc pancréatique, ou plutôt l'infusion pancréatique de divers animaux, au point de vue de la digestion plus ou moins rapide des divers aliments. Il a trouvé que le pancréas de chien digère le mieux les matières albuminoïdes et les graisses, et peu les matières amylacées; celui de porc et de bœuf agit surtout sur l'amidon, et le moins sur les graisses; le pancréas de bœuf est plus actif que celui de porc à l'égard de l'albumine. Le pancréas de bœuf et de porc digère mieux le gluten que les albuminoïdes d'origine animale; enfin celui de l'homme possède une puissance digestive intermédiaire entre celle du bœuf et du porc. De ce que le pancréas du bœuf et celui du porc dissolvent mieux les matières amylacées que les graisses, Klug estime que, dans l'engraissement, l'accumulation de matières grasses dans l'organisme de ces animaux se forme aux dépens des matières féculentes qui composent la majeure partie de leur alimentation.

IV. SUC PANCRÉATIQUE A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE.

Si l'on considère l'impossibilité absolue où l'on est d'étudier, sur l'homme vivant, les diverses sécrétions du tube intestinal, autrement que par les produits qui passent par l'orifice anal, si d'autre part on remarque, qu'après la mort, on peut se rendre compte jusqu'à un certain point des modifications éprouvées par la bile qu'on trouve accumulée dans un réservoir spécial, mais qu'il n'en est plus de même du suc pancréatique et du suc intestinal, puisqu'ils sont mélangés avec tous les produits contenus dans l'intestin, on conçoit que l'étude des modifications pathologiques des sécrétions digestives de l'intestin ne puisse s'effectuer que par l'examen des matières rejetées hors du tube digestif. Ces produits, qui comprennent à la fois les fèces et les matières de vomissements ont été (1) ou seront étudiés en temps et lieu dans un chapitre spécial.

(1) Voir *Matières de vomissements*, Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme, t. IX, 2e sect., 2e fascic., p. 237.

CHAPITRE V.

SUC INTESTINAL OU ENTÉRIQUE.

I. GÉNÉRALITÉS.

Le suc intestinal est de nature très complexe ; en effet, l'on trouve dans les parois de l'intestin diverses glandes qui sécrètent des liquides différents. Ce sont d'abord, dans l'épaisseur de la muqueuse du duodénum, les *glandes de Brünner*, accumulées depuis le pylore jusqu'à l'embouchure du canal cholédoque, glandes en grappes composées de glomérules arrondis, sans membrane propre, de 2 à 4 millimètres de diamètre, remplis d'une masse alcaline, visqueuse, constituée par des matières albuminoïdes, de la mucine, une substance soluble dans le chlorure de sodium à 10 p. 100 et précipitable par l'alcool, des gouttelettes graisseuses et des granulations solubles dans les acides, les alcalis et la glycérine, qui seraient constituées par un ferment (Schwalbe). Les conduits excréteurs s'ouvrent autour de la base des villosités.

Vers l'embouchure du canal de Wirsung, on trouve de petites glandes, découvertes par Cl. Bernard, qui a démontré chez elles la fonction sécrétoire d'un liquide analogue à celui du pancréas.

Mais les plus importantes et les plus nombreuses sont les *glandes de Lieberkuhn*. Serrées les unes contre les autres, elles occupent toute la muqueuse de l'intestin grêle dont elles ne représentent que des dépressions tubulaires à peine sinueuses, de 2 à 4 millimètres de longueur. On n'en trouve que quelques-unes dans la partie duodénale de l'intestin Ces glandes sont formées d'une membrane propre, tapissée de cellules cubiques à protoplasma granuleux ; leurs orifices sont souvent groupés en anneaux autour de la base des villosités intestinales.

MODE DE SÉCRÉTION.

On ne sait que peu de chose sur le mode de sécrétion du suc intestinal; elle ne paraît pas être continue, mais se produire surtout au moment de la digestion ou à la suite d'excitations mécaniques, chimiques ou électriques de la muqueuse.

On n'a encore pu isoler le liquide des glandes de Brünner à l'état de pureté; il se mélange, dans le tube intestinal, avec la bile et le suc pancréatique.

MODE D'OBTENTION.

Pour obtenir le suc intestinal provenant des glandes de Lieberkuhn, on peut suivre l'un ou l'autre des procédés indiqués ci-dessous.

Frerichs, le premier, essaya de s'en procurer sur des animaux à jeun, en isolant, par deux ligatures, une anse intestinale vidée au préalable par des pressions et des frictions entre les doigts, la refoulant dans le ventre et sacrifiant ensuite l'animal, après quelques heures. Malheureusement, dans ces conditions, non seulement l'intestin à jeun sécrète à peine, mais le liquide anormal qu'il donne est mélangé au reste des digestions antérieures, à de la bile et à du suc pancréatique.

On peut, au préalable, comme l'ont fait Bidder et Schmidt, lier les canaux cholédoque et de Wirsung, mais la sécrétion est encore insignifiante et anormale.

Colin a opéré d'une façon analogue sur le cheval, en *pleine digestion*, et a pu retirer, d'une anse intestinale de 2 mètres de long, de 80 à 120 centilitres d'un liquide encore mélangé de produits étrangers, mais sécrété sous l'influence à peu près normale des nerfs intestinaux agissant pendant la digestion.

C'est la fistule intestinale, établie d'après le procédé de Thiry, qui constitue la seule méthode réellement pratique pour se procurer à volonté du suc intestinal exempt de produits étrangers. On prend un chien de berger vigoureux dont on incise l'abdomen ; on isole une certaine longueur d'intestin qu'on sectionne aux deux bouts, en respectant le péritoine ; on rétablit la continuité de l'intestin par la suture du bout stomacal et du bout anal, et on le replonge dans l'abdomen où il doit reprendre son fonctionnement normal. Quant à l'anse intestinale isolée, mais restée en connexion avec les vaisseaux, les nerfs et le mésentère, on en ferme une des extrémités et on raccorde l'autre, par des points de suture, aux bords de la plaie abdominale.

Quand l'opération réussit, la plaie est guérie en quinze jours, au bout desquels on obtient une sorte de cul-de-sac intestinal, de longueur variable, qui a conservé sa nutrition normale et s'ouvre au dehors, par une fistule, à la surface de la paroi de l'abdomen. En y introduisant une canule élastique ou de petites éponges, et provoquant des excitations mécaniques, soit par des courants induits (Thiry), soit par le contact de l'acide chlorhydrique au 1000e, on obtient, dans les 24 heures, jusqu'à 85 ou 95 grammes de suc intestinal pur et normal. Cette quantité augmente un peu au moment de la digestion.

D'après Albini, l'anse intestinale isolée par le procédé de Thiry finit par s'atrophier.

Chez l'homme, on a observé quelques cas de fistules intestinales qui ne pouvaient donner évidemment qu'un mélange des divers produits de sécrétions déversés dans l'intestin avec les matières alimentaires plus ou moins modifiées. Le plus intéressant est celui de Busch; la fistule siégeait sur le duodénum et laissait écouler le chyme, la bile, le suc pancréatique et celui des glandes de Brünner.

On peut encore obtenir un suc artificiel par l'infusion des divers parties de la muqueuse de l'intestin dans de l'eau pure ou additionnée de divers antiseptiques,

tels que l'acide salicylique. C'est en opérant de cette manière que Leven a obtenu un liquide à réaction acide, qui, suivant l'auteur, serait la réaction du suc intestinal lui-même, mais qui est probablement due à une fermentation lactique secondaire.

QUANTITÉ DE SUC INTESTINAL.

Thiry a obtenu, en une heure, par l'irritation mécanique de la muqueuse, un maximum de 4 grammes de liquide, dans son anse en cul-de-sac, pour une surface d'intestin de 30 centimètres carrés. Vella, qui laissait les deux extrémités de l'anse ouvertes, donne le chiffre de 18 grammes pour une anse de 50 centimètres de longueur. La sécrétion augmentait très sensiblement dans le cul-de-sac fistuleux quand l'intestin était en plein fonctionnement digestif.

La sécrétion du suc intestinal s'accroît à la suite d'injection de pilocarpine, dans les veines, ainsi que de l'ingestion de sels neutres ou de calomel.

L'énervation complète d'une anse intestinale détermine l'afflux d'une quantité abondante d'un liquide très aqueux (suc paralytique, Moreau, Radziejewsky) qui commence quelques heures après l'opération et cesse au bout de quelque temps (Hanau). L'extirpation des ganglions solaires et du plexus cœliaque produirait le même effet (Budge et Samuel), ce que contestent Adrian, Lamansky et Radziejewsky qui n'ont rien obtenu. L'excitation et la section des pneumogastriques n'a pas d'influence.

II. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSIQUES DU SUC INTESTINAL.

A. Le liquide des *glandes de Brunner*, qui n'a jamais pu être isolé à l'état de pureté, paraît être visqueux et alcalin et ressembler beaucoup à la salive. D'après Grützner, il serait identique à la sécrétion des glandes pyloriques; les cellules glandulaires contiendraient de la pepsine qu'on pourrait en retirer par la macération dans de l'acide chlorhydrique au dixième. Renaud prétend au contraire que ces glandes seraient des glandes à mucus exemptes de ferment; et de fait, la macération de la couche glandulaire dans de l'eau tiède, donne un liquide qui prend bientôt une viscosité considérable.

B. Le suc des *glandes de Lieberkuhn*, obtenu au moyen d'une fistule de l'intestin grêle par le procédé Thiry, est un liquide transparent, limpide, un peu jaunâtre, incolore suivant Vella, d'odeur aromatique, qui se trouble facilement et renferme, parfois, des masses floconneuses jaunâtres analogues aux globules blancs, et qui seraient formées par des agglomérations de corpuscules de mucus (Mosloff).

Sa réaction est fortement alcaline, bien que Rabuteau et Leven disent qu'elle est acide et indépendante de l'acide lactique. Sa densité est de 1011,5.

Il est coagulé par la chaleur après addition d'un peu d'acide, et fait effervescence en présence des acides en dégageant des bulles de gaz carbonique.

Il contient 2,5 p. 100 de principes solides, formés principalement de matières albuminoïdes, de matières organiques indéterminées, et de sels minéraux parmi lesquels domine le carbonate de soude (Thiry). Ces résultats ont été confirmés par Leube qui y a trouvé, à côté de la mucine, de 0,7 à 2,8 p. 100 d'albumine.

On retrouve, dans le suc intestinal, l'iode, le brome, les sulfocyanates, la lithine introduits dans l'organisme, mais non le fer, l'arsenic, les ferrocyanures, l'acide borique.

Le suc intestinal provenant d'une anse d'intestin énervée (suc paralytique) est un liquide clair, fluide, alcalin, mais pauvre en éléments solides.

Frerichs a retiré, d'anses intestinales replacées pendant 4 à 6 heures dans la cavité abdominale, après la ligature des deux extrémités, un liquide transparent, épais, vitreux, visqueux, difficilement miscible à l'eau, à peine troublé par l'ébullition, donnant par l'acide acétique un précipité abondant, soluble dans un excès de réactif (mucine), et contenant 22,78 pour 1.000 de principes solides.

Le suc intestinal obtenu par Colin, filtré pour le séparer du mucus, constitue un liquide alcalin, très fluide, de teinte jaunâtre; sa saveur est salée, et sa densité de 1.010.

Le liquide de Busch, produit d'une fistule duodénale humaine, était incolore, visqueux, alcalin; il tenait en suspension des débris épithéliaux et ne se coagulait ni par la chaleur ni par l'acide acétique. Les acides minéraux, le sublimé étaient sans action sur lui; l'acétate de plomb seul le précipitait, ainsi que l'alcool. Le précipité alcoolique se redissolvait dans l'eau. Il contenait 3,5 p. 100 de substances solides.

C. Le suc du *gros intestin* présente à peu près les mêmes caractères que celui des glandes de Lieberkuhn; il est filant (caractère contesté par Paladino), un peu trouble et fortement alcalin; il ne paraît contenir aucun ferment.

III. COMPOSITION DU SUC INTESTINAL.

On ne connaît pas la composition exacte du suc intestinal, l'analyse qualitative n'en étant pas encore complète.

Thiry donne les résultats suivants, de l'analyse d'un liquide obtenu par son procédé de fistule, sur un chien :

Composition du suc intestinal de chien.

Eau	975,86
Matières solides	24,14
Matières albuminoïdes	8.01
Composés organiques divers	7,34
Sels (dont 3,20 de carbonate de soude)	8,79

Schmidt et Zander ont analysé un suc intestinal de chien filtré, mais mélangé à une proportion inconnue de bile et de suc pancréatique; ce n'est donc, somme toute, que l'analyse du mélange des sécrétions intestinales qu'ils donnent et qui est rapportée ci-dessous, bien qu'elle n'ait pas grande valeur :

Composition du suc intestinal de chien (non pur).

Eau	965,33
Matières solides	34,67
Albumine, ferment intestinal et sels insolubles	9,55
Sels biliaires	16,57
Taurine	0,26
Graisses	0,70
Matières extractives	3,72
Potassium	0,15
Sodium	1,45
Chlore	2,11
Phosphate terreux	0,06

Voici enfin l'analyse très sommaire, faite par Colin, du suc intestinal de cheval :

Eau	981,0
Matières organiques	4,5
Cendres	14,5

IV. EXISTENCE DU SUC INTESTINAL.

Les expériences de Frerichs, de Colin et de Thiry, paraissent établir l'existence d'une sécrétion intestinale spéciale, constituée par un liquide alcalin, assez riche en matières albuminoïdes, ce qui le distingue des sécrétions digestives étudiées jusqu'à présent.

Bidder et Schmidt, se basant sur ce que, en opérant d'après le procédé de Frerichs, ils n'ont pu retirer de l'intestin entier d'animaux à jeun, lié depuis le duodénum, après introduction de grains de poivre ou de plomb, que quelques gouttes de liquide, ont contesté l'existence d'un suc intestinal; mais Thiry a fait voir que l'excitation mécanique de l'expérience précédente avait été insuffisante.

Croyant démontrer d'une façon plus précise encore l'existence du suc intestinal, Moreau isole, par des ligatures, trois anses intestinales qui se suivent, énerve complètement l'anse du milieu et replace le tout dans l'intestin; au bout de quelques heures, les deux anses extrêmes sont trouvées vides et flasques, tandis que l'anse énervée est pleine d'un liquide abondant, clair, jaunâtre, fortement alcalin, de densité 1 008, renfermant pour 1.000 :

Matières organiques	3gr,5 à 4gr,0
Matières minérales	9 ,0 à 9 ,5
Soude anhydre (du carbonate de soude)	2 ,0

A côté de 0,8 à 1 gramme d'albumine coagulable par la chaleur, on y trouve de l'urée (0.16 p. 1.000); les sels minéraux sont formés de sulfates, phosphate de chaux, un peu de sels de potassium, et surtout de chlorure de sodium.

La composition de ce suc, qu'on a nommé *suc paralytique*, et notamment la présence de l'urée, de l'albumine et du chlorure de sodium, semblent bien indi-

quer que, en dehors de toute influence nerveuse, l'intestin devient le siège d'une simple transsudation. Le résultat négatif donné par les anses adjacentes, restées soumises aux conditions physiologiques normales, est loin d'exclure l'idée de l'existence d'un suc intestinal spécial. On ne saurait évidemment affirmer que ce liquide provient uniquement des glandes de Lieberkuhn; le produit de ces glandes doit certainement se mélanger aux liquides qui peuvent transsuder normalement de la surface entière de la muqueuse; mais de là à affirmer, avec Hoppe-Seyler, qu'il n'existe pas de suc intestinal, et que les liquides étudiés sous ce nom ne sont qu'un simple produit de transsudation, il y a loin. Quoiqu'il en soit et quelle que soit son origine, le liquide existe et agit sur le contenu intestinal pendant la digestion des aliments; c'est de cette action qu'il va être question.

V. ACTION PHYSIOLOGIQUE DU SUC INTESTINAL.

I. Suc des glandes de Brünner. — Chez le chien et le porc, l'extrait des glandes de Brünner, additionné d'acide chlorhydrique étendu, a donné à Grützner un liquide capable de peptonifier l'albumine, ce que l'auteur attribue à la présence d'un ferment analogue à la pepsine. Il n'a pas trouvé de diastase saccharigène dans ces glandes, tandis qu'elles peuvent cependant transformer l'amidon en glucose, suivant Costa et Krolow.

D'après Krolow, chez le porc, l'extrait des glandes de Brünner digère la fibrine et non l'albumine.

II. Suc du gros intestin. — Le liquide sécrété par la muqueuse du gros intestin paraît être complètement inerte à l'égard des aliments, et dépourvu de tout ferment ; cependant quelques auteurs lui attribuent le pouvoir de saccharifier l'amidon. Chez les grands herbivores, la sécrétion du cœcum saccharifierait certains produits alimentaires de nature amylacée, par exemple l'avoine (Paladino).

III. Suc de l'intestin grêle. — L'action du suc provenant de l'intestin grêle, sur les aliments, est très controversée, et les expériences faites avec le liquide des fistules ont donné des résultats très contradictoires, ce qui n'a pas peu contribué à renforcer l'opinion de ceux qui prétendent que ce liquide n'est qu'une transsudation du plasma sanguin. Nous allons maintenant passer en revue les recherches qui ont été faites sur la digestion intestinale des trois espèces d'aliments : albuminoïdes, hydrocarbonés et corps gras.

1. Matières albuminoïdes.

Dans cette description, nous laisserons de côté les expériences faites avec des produits impurs, mélanges de suc intestinal avec la bile et le suc pancréatique (Bidder et Schmidt), qui, tout en révélant la triple action digestive du suc de l'intestin, n'ont aucune valeur scientifique en raison de la nature complexe des liquides employés.

Zander, Kolliker et Muller ont constaté que des fragments de fibrine ou d'albumine introduits dans l'intestin de chiens et de chats, en évitant l'intervention du suc gastrique et du suc pancréatique, étaient dissous en majeure partie, tandis que, chez les lapins, Funke et Frerichs obtenaient des résultats contraires.

Il semble résulter de là, à première vue, qu'il existe une différence notable entre le suc intestinal des carnivores et celui des herbivores.

Thiry et Leube, puis Quincke, ont prétendu que le suc intestinal absolument pur ne dissolvait pas l'albumine ordinaire, l'albumine acide et la fibrine cuite ; mais ils ont obtenu la dissolution rapide de la fibrine crue. Cette dernière dissolution n'est pas due à l'alcalinité du liquide, ainsi que Thiry l'a établi par des expériences comparatives. Plus tard, Garland, en suivant le mode opératoire de Thiry, a constaté la transformation de la fibrine en peptones dans les liqueurs alcalines ou acidulées ; et par le même procédé, Schiff dit avoir observé la digestion non seulement de la fibrine, mais aussi de la caséine, de l'albumine cuite et de la viande crue.

Chez l'homme, les observations de fistules intestinales ne donnent pas de résultats moins contradictoires. Lehmann, Braun et Funke ont constaté la résistance complète de l'albumine, tandis que Busch dit avoir obtenu le contraire, chez la femme munie d'une fistule à la partie supérieure de l'intestin grêle. Ce savant laissait écouler par la fistule, d'une manière complète, tous les liquides de l'estomac et du duodénum, et introduisait les matières à digérer dans la partie inférieure de l'intestin, par l'ouverture correspondante de cet anus contre nature. Il a observé une dissolution de l'albumine coagulée, avec formation de produits putrides ; ces derniers prennent plus rapidement naissance quand on fait passer la matière albuminoïde à travers l'intestin entier, que quand on la retient enveloppée dans un nouet de linge au voisinage de l'orifice d'introduction.

Les recherches faites avec l'infusion de la muqueuse intestinale n'ont pas donné de résultats plus nets. Leven prétend, tout d'abord, que cette infusion est acide comme le suc intestinal lui-même, et admet, en outre, la digestion simultanée des trois espèces alimentaires : albuminoïdes, amylacés et graisses. Wittich, en employant l'extrait glycérinique de la muqueuse intestinale de cochon d'Inde débarrassé de toute trace de ferment pancréatique, n'a pu obtenir la digestion de l'albumine. Eichhorst, avec l'extrait glycérinique provenant de chiens et de lapins, n'a pas constaté davantage la digestion de la fibrine, et a attribué les résultats de Thiry et de Leube à des phénomènes de décomposition putride. Enfin Mosloff, en opérant de nouveau sur la fibrine, n'a obtenu que des résultats douteux.

De l'ensemble de toutes ces recherches et des résultats contradictoires obtenus à chaque instant, il semble qu'on est en droit d'attribuer la digestibilité, d'ailleurs assez faible, du suc intestinal de Thiry pour la fibrine, à la présence d'une trace de ferment stomacal ou pancréatique qui aurait pénétré auparavant par diffusion dans l'épaisseur de la muqueuse de l'intestin (Mosloff).

D'après Eichhorst, la gélatine perd la propriété de se prendre en gelée, sous l'influence du suc intestinal.

2. **Hydrocarbonés.**

L'action saccharifiante du suc intestinal a été constatée par plusieurs expérimentateurs chez les animaux (Colin, Schiff, etc.), et par Busch chez l'homme ; elle paraît donc mieux et plus nettement établie que l'action peptonifiante.

Cependant Thiry et Leube ont obtenu, par leur procédé de fistule, un suc sans action sur l'amidon, ce qui est contredit d'ailleurs par Garland. Avec sa fistule humaine, Busch a observé la transformation de l'amidon en sucre. Enfin Wittich, en partant de la muqueuse duodénale du chien, du chat, du lapin et du cochon d'Inde, Paschutin avec la muqueuse intestinale du chien, Eichhorst avec celle du lapin, ont préparé des extraits glycériniques capables de saccharifier l'amidon.

L'extrait de la muqueuse intestinale transforme la maltose en glucose; cette action, reconnue par Brown et Héron, serait due aux plaques de Payer et non pas aux glandes de Lieberkuhn, et viendrait ainsi compléter l'action saccharifiante du suc pancréatique.

Leube avait découvert que le suc intestinal peut transformer la saccharose en suc interverti, mélange de glucose et de lévulose; Cl. Bernard et Paschutin ont attribué cette action à un ferment nouveau qu'ils ont essayé de préparer et nommé *ferment inversif*.

3. Graisses.

L'action émulsionnante des graisses, par le suc intestinal, est encore très douteuse ; admise par la plupart des expérimentateurs qui ont précédé Thiry, et par Leven, elle est contestée par Thiry, Leube, et par Busch lui-même; Demant dit que l'émulsion des corps gras ne se produirait que quand ils contiennent des acides libres.

VI. RÉACTIONS CHIMIQUES DANS L'INTESTIN GRÊLE.

Après son passage à travers le pylore, le chyme, d'acide qu'il était, devient peu à peu alcalin, par suite de son mélange avec les sucs qui se déversent dans l'intestin et dont il provoque la sécrétion par sa réaction. Schiff a attribué au liquide des glandes de Brünner la plus grande part dans cette transformation. Quoiqu'il en soit, à la fin du duodénum, le contenu de l'intestin est en général alcalin et conserve d'ordinaire cette alcalinité jusqu'à l'extrémité cœcale de l'intestin grêle.

La *réaction* du contenu de l'intestin grêle varie d'ailleurs un peu avec l'alimentation. Avec une nourriture exclusivement animale, elle est encore légèrement alcaline à l'extrémité cœcale (P. Bert), tandis qu'elle est acide à cet endroit, et même quelquefois sur toute la longueur de l'intestin grêle, quand l'alimentation est surtout amylacée ou sucrée ; il se produit alors une fermentation lactique et butyrique dont les produits peuvent neutraliser et au delà l'alcalinité des sucs digestifs, du duodénum et de l'intestin.

Il est très difficile d'analyser avec exactitude l'action, sur les aliments, de chacune des sécrétions qui se déversent dans l'intestin ; ce qui est certain et ressort de l'expérience, c'est que tous, sans distinction, matières albuminoïdes, amylacés, sucres et graisses, sont modifiés dans l'intestin grêle de façon à devenir assimilables ; et d'après ce que l'on sait du rôle de la bile, du suc pancréatique et du suc intestinal, on est autorisé à attribuer le rôle principal au suc pancréatique.

Au premier moment de son mélange avec la bile, le chyme, par suite de son acidité, détermine une précipitation des acides biliaires qui entraînent avec eux la syntonine et l'albumine non encore modifiée, mais non pas les peptones gastriques qui restent en solution (Maly). Cette précipitation qui n'a lieu que dans un milieu acide, ne se produit que dans le duodénum; dès que le contenu intestinal est devenu alcalin, les matières albuminoïdes, momentanément précipitées, se redissolvent dans l'excès de bile et le suc pancréatique fortement alcalin.

Très liquide et coloré en jaune par la bile fraîche, dans les parties supérieures de l'intestin, le *chyme intestinal* devient peu à peu épais, par suite de la résorption de sa partie aqueuse et de ses éléments solubles. Il passe ensuite au vert quand il arrive dans l'iléon et garde cette teinte jusque vers le cœcum; à partir de là, sa coloration devient brune.

La *composition* du chyme intestinal se rapproche de celle du chyme de l'estomac, sauf qu'il est mélangé aux sucs de l'intestin, qu'il est alcalin, qu'il contient de moins en moins de principes alimentaires non digérés, ce qui explique sa fluidité, enfin qu'on y voit apparaître la leucine et la tyrosine, produits de la deuxième phase de la digestion pancréatique des matières protéiques. On y trouve en suspension des gouttelettes graisseuses, des grains d'amidon, des débris de fibres musculaires, d'os, de tissus conjonctifs et épithéliaux, de tissus végétaux, des restes de cartilages, des savons calcaires, des dérivés biliaires de nature résineuse, de la cholestérine, du mucus, enfin des éléments microscopiques très divers, levures, bactéries, etc., introduits par les aliments. Comme éléments minéraux, on y rencontre des phosphates de chaux et de magnésie, et les carbonates de ces bases (voir concrétions intestinales) qui, primitivement dissous par l'acide du suc gastrique, redeviennent insolubles dans l'intestin alcalin; enfin de la silice et des silicates insolubles.

La partie liquide du chyme qui est résorbée et diminue peu à peu, comme on l'a vu, à mesure qu'il approche de l'extrémité cœcale, renferme de la glucose, de la saccharose d'origine alimentaire, de la maltose, du sucre interverti, de la dextrine, de l'acide lactique, des lactates et de l'acide butyrique qui proviennent surtout des féculents, des traces de matières albuminoïdes, des peptones, des éléments de la bile décomposés ou non, de la taurine, des sels ammoniacaux, etc.

On ne connaît pas exactement la *durée* du séjour des aliments dans l'intestin grêle; en examinant le contenu de l'intestin au spectroscope, Chautard a vu la raie de la chlorophylle ne disparaître que trois jours après la dernière ingestion d'aliments herbacés. Dans un cas d'anus contre nature situé presque à la fin de l'intestin grêle, à 24 centimètres au-dessus de la valvule iléo-cœcale, la première partie des aliments du repas de midi, composé de soupe et viande, n'a apparu que trois heures après le repas, et les dernières portions ont passé au bout de cinq à six heures (Braun); des résultats analogues ont été obtenus par Lossnitzer dans un cas semblable. On pourrait donc admettre, si l'on ne peut pas fixer le moment précis du passage du chyme à travers le pylore, qu'avec une alimentation non exagérée et mixte, la digestion est terminée en six heures environ.

VII. GAZ DE L'INTESTIN GRÊLE.

L'intestin grêle contient des gaz, *hydrogène*, *acide carbonique* et *azote*, dont une partie peut provenir de l'air introduit avec les aliments, mais dont la plus forte proportion a certainement pour origine des fermentations anormales.

Une partie de l'acide carbonique peut provenir d'une extravasation du sang, comme pour l'estomac, ou peut-être des glandes mêmes de l'intestin. Strassburg a observé, en effet, qu'en liant une anse intestinale et y injectant de l'air, on trouvait la tension du gaz carbonique dans cette atmosphère gazeuse, supérieure à celle qu'il possède dans le sang. On ne trouve dans l'intestin que des traces d'oxygène.

Des fermentations qui se produisent dans l'intestin, certaines s'effectuent aux dépens des matières féculentes et amylacées, ou plutôt de leurs produits de saccharification qui se transforment, en partie, en acides lactique et butyrique, comme l'indiquent les formules suivantes :

$$\underset{\text{Glucose.}}{C^6H^{12}O^6} = \underset{\text{Acide lactique.}}{2C^3H^6O^3}$$

$$\underset{\text{Acide lactique.}}{2C^3H^6O^3} = \underset{\text{Acide butyrique.}}{C^4H^8O^2} + 2CO^2 + H^4.$$

La dernière de ces formules établit que la fermentation butyrique de la glucose s'accompagne du dégagement de volumes égaux des gaz hydrogène et carbonique que l'on retrouve dans l'intestin.

Chevreul a fait l'analyse des gaz intestinaux recueillis sur un homme de 34 ans, supplicié qui, deux heures avant sa mort, avait mangé du pain et du fromage et bu de l'eau vineuse, et sur deux autres individus également condamnés à mort.

Composition des gaz intestinaux de suppliciés (pour 100 vol. de gaz).

NATURE DES GAZ	AGE DES INDIVIDUS		
	34 ANS	25 ANS	23 ANS
Acide carbonique.	24,39	40.0	25,0
Hydrogène.	55.53	51,1	8,4
Azote.	20,08	8,9	66,6

Des recherches du même genre ont été faites par Magendie sur des suppliciés, Chevillot sur des typhiques, Valentin sur des chevaux, enfin Marchand sur l'homme sain. Elles soulèvent des critiques nombreuses, dont la moindre est qu'elles remontent, comme d'ailleurs celles de Chevreul, à une époque où les méthodes d'analyse volumétrique n'avaient pas le degré de perfection qu'elles ont atteint de nos jours.

On doit à Planer et à Ruge des analyses faites, cette fois, avec toute la précision désirable, des gaz de l'estomac et des intestins.

Planer a expérimenté sur des chiens soumis à une alimentation régulière, continuée pendant plusieurs jours, et a obtenu les résultats suivants, pour 100 volumes de gaz.

Composition des gaz de l'intestin grêle du chien (Planer).

NATURE DES GAZ	RÉGIME DES ANIMAUX			
	VIANDE (3 heures après le repas)	VIANDE (6 heures après le repas)	PAIN	LÉGUMES secs
Acide carbonique	28,62	40,1	38,8	47,3
Hydrogène	traces	13,9	6,3	48,7
Azote	67,44	45,5	54,2	4,0
Oxygène	»	0,5	0,7	»

Dans une autre série d'expériences, Planer a analysé les gaz du tube intestinal de cadavres humains, conservés à basse température pour empêcher la putréfaction.

Composition des gaz de l'intestin grêle de l'homme (Planer).

NATURE DES GAZ	I	II
Acide carbonique	16,23	32,27
Hydrogène	4,04	35,55
Hydrogène sulfuré	»	traces
Azote	79,73	31,63
Oxygène	»	0,05 (?)

On trouve donc presque toujours de fortes proportions d'hydrogène dans les gaz de l'intestin grêle, dont la composition varie d'ailleurs notablement avec le régime.

Tout ou presque tout l'oxygène de l'estomac est absorbé et remplacé par de l'acide carbonique.

La proportion d'azote varie de 54,2 à 4,9; mais rien ne prouve que ce gaz provienne des matières organiques azotées; une partie au moins a été ingérée avec les aliments sous forme d'air emprisonné par la salive.

L'hydrogène sulfuré n'apparaît, et encore seulement à l'état de traces, que dans l'alimentation composée de viande; avec des aliments exclusivement végétaux, on n'en trouve plus du tout, et d'autre part le dégagement gazeux est considérablement diminué.

Planer a observé qu'après addition de magnésie aux aliments, la production de gaz dans l'intestin, notamment celle de l'hydrogène, était activée; qu'elle était diminuée, au contraire, en présence des acides. Il a reconnu également la production plus forte de gaz carbonique et l'apparition de quantités considérables d'hydrogène, dans le régime féculent. Il n'a jamais pu constater la présence de

l'hydrogène protocarboné dans le gaz intestinal du chien, ce qu'a confirmé Hoffmann, en opérant sur des chiens et des lapins soumis à un régime de légumes secs.

Après un séjour plus ou moins prolongé dans l'intestin grêle (et le gros intestin), les gaz diminuent de volume. Planer a démontré, en effet, expérimentalement, qu'en restant longtemps dans l'intestin, ils finissent par être résorbés, tandis que ceux du sang, et notamment l'acide carbonique, par un phénomène d'osmose inverse, peuvent pénétrer dans l'intestin. Cette diffusion réciproque est très rapide, et sensible surtout pour le gaz sulfhydrique; si l'on remplit des anses intestinales de chien avec un mélange de 1 d'hydrogène sulfuré pour 9 d'hydrogène, les symptômes de l'intoxication sulfhydrique apparaissent rapidement. Planer n'a pas réussi à retrouver l'acide sulfhydrique absorbé par le sang, bien que Kühne prétende qu'on peut le déceler dans l'air expiré, au moyen du papier plombique. En tout cas, il est incontestable que, à un moment donné, les gaz intestinaux non oxydables doivent apparaître dans les produits gazeux de la respiration, ce qui est en harmonie avec les observations de Regnault et Reiset, Pettenkofer et Voit, et explique la présence de l'hydrogène libre dans l'air expiré par les animaux.

L'intestin des *enfants mort-nés* ne renferme jamais de gaz (Breslau); on en trouve après la naissance, avant même qu'ils aient ingéré du lait; ces gaz ne pénètrent donc dans le tube digestif qu'après les premiers mouvements de la respiration et indépendamment de l'alimentation; ils proviennent de l'air dégluti avec la salive.

VIII. RÉACTION CHIMIQUE DU GROS INTESTIN.

Une fois que le rôle de l'intestin grêle est terminé, c'est-à-dire après la résorption de la presque totalité des produits assimilables de la digestion stomacale, pancréatique et intestinale, à travers ses parois, le résidu alimentaire que laisse le chyme intestinal pénètre par la valvule iléo-cœcale, dans le gros intestin, où il n'éprouve plus, au moins chez l'homme, que des modifications très secondaires qui le font passer à l'état de fèces.

Bien que les parois du gros intestin sécrètent un suc alcalin, son contenu présente, le plus souvent, une *réaction acide*, et cela dès son origine, bien que ce contenu provienne du chyme alcalin de l'intestin grêle; mais cette réaction acide, d'ailleurs plus forte dans l'épaisseur de la masse qu'à la surface en contact avec la paroi, est due à des fermentations secondaires du résidu alimentaire, décomposition des graisses par le suc pancréatique, fermentation lactique et butyrique des hydrocarbonés, fermentation bactérienne d'une partie des peptones pancréatiques, etc.

De consistance plus épaisse que celle du chyme intestinal, le contenu du gros intestin est *coloré* en brun plus ou moins foncé par les éléments biliaires qui achèvent de se décomposer et donnent lieu à la formation de taurine, glycocolle, acide cholalique, dyslysine, hydrobilirubine, dont une partie est résorbée et dont on peut extraire l'excès par l'alcool. On ignore ce qu'il advient des éléments des sucs pancréatique et intestinal.

Les aliments non encore digérés ne paraissent pas éprouver, dans le gros intestin, de transformation assimilatrice notable; et l'on peut admettre que, chez l'homme, à partir de la valvule iléo-cœcale, il n'y a plus que des phénomènes d'absorption sans transformation digestive. Mais il n'en est pas de même chez certains animaux, dont le cœcum volumineux et très allongé forme un sac où s'accomplissent probablement des phénomènes de digestion très actifs.

Les phénomènes de la fermentation putride des albuminoïdes, celle qui a été rattachée à la troisième phase de la digestion pancréatique des matières albuminoïdes, s'y poursuivent avec toute leur intensité. A la suite de ces décompositions et de la résorption progressive des aliments assimilables, que ceux-ci proviennent des éléments ou des sucs digestifs, le chyme du gros intestin prend peu à peu le caractère des matières fécales. Sa consistance augmente encore, sa couleur se fonce, son odeur devient plus forte et plus pénétrante, et une fois dans l'ampoule rectale, le produit possède tous les caractères des fèces.

La *durée* de séjour des fèces dans le gros intestin, très différente suivant les individus, oscille en général entre 6 et 24 heures; une plus longue durée doit être attribuée à une cause pathologique quelconque, bien qu'il faille tenir grand compte de l'habitude.

IX. GAZ DU GROS INTESTIN.

On trouve aussi des gaz dans le gros intestin; ils sont formés d'*acide carbonique*, d'*azote*, d'*hydrogène* et d'*hydrogène protocarboné;* on peut y rencontrer des traces d'acide sulfhydrique, mais jamais d'oxygène ni d'ammoniaque. Ces gaz ont une origine complexe; ils proviennent soit de l'air ingéré avec les aliments imprégnés de salive, soit de l'exhalation intestinale, mais surtout des décompositions que subit le contenu de l'intestin.

On doit encore à Planer des analyses de gaz du gros intestin, chez les chiens soumis à une alimentation variée et continuée pendant plusieurs jours.

Composition des gaz du gros intestin chez les chiens (Planer).

ÉLÉMENTS	RÉGIME ANIMAL PENDANT		RÉGIME de LÉGUMINEUSES pendant 4 jours (3)
	6 jours (1)	4 jours (2)	
Acide carbonique.	74,2	98,7	65.1
Hydrogène	1,4	»	2,9
Hydrogène protocarboné	0	0	0
Hydrogène sulfuré	0,8	1,3	»
Azote.	23,6	»	,9

Si dans la première expérience, où l'on a trouvé une quantité anormale d'azote, on fait abstraction de ce gaz qui provient évidemment de l'air, pour la majeure partie, les proportions d'azote dégagées pendant la putréfaction étant toujours minimes, on obtient de nouveaux résultats, comparables cette fois, des expériences 1 et 2.

	(1)	(2)
Acide carbonique	97,1	98,7
Hydrogène	1,8	»
Hydrogène sulfuré	1,1	1,3
	100,0	100,0

Il résulte, de l'examen de ces chiffres, que s'il se dégage toujours une notable quantité d'hydrogène dans l'intestin grêle, la fermentation du gros intestin, par contre, se traduit presque exclusivement par de l'acide carbonique sans hydrogène. Il en est d'ailleurs de même, on le verra dans un instant, quand on fait fermenter séparément, en vase clos, le contenu de l'intestin grêle et celui du gros intestin.

En outre, dans l'alimentation azotée, tandis que c'est surtout de l'hydrogène qui se dégage dans l'intestin grêle, on trouve de l'hydrogène sulfuré dans le gros intestin.

Le même auteur a également étudié les gaz du gros intestin de cadavres humains conservés à basse température.

Gaz du gros intestin de cadavres humains (Planer).

NATURE DES GAZ	I	II	III
Acide carbonique	30,64	34,80	34.19
Hydrogène	»	»	»
Hydrogène protocarboné	»	»	12,88
Hydrogène sulfuré	»	»	traces
Azote (introduit avec de l'air)	69,36	65,20	50,20
Oxygène (introduit avec de l'air)	»	»	2,73

Pas plus que dans l'intestin grêle, Planer n'a trouvé d'hydrogène carboné dans le gros intestin du chien; il vérifie encore l'augmentation de l'hydrogène dans le régime féculent et l'apparition de l'acide sulfhydrique dans l'alimentation par la viande.

On doit à Marchand, et surtout à Ruge, des analyses de gaz de l'intestin chez l'homme en parfait état de santé et soumis à des régimes variés; elles sont consignées dans le tableau suivant:

Analyse des gaz du gros intestin de l'homme vivant.

NATURE DES GAZ	MARCHAND — ALIMENTATION mixte	RUGE ALIMENTATION									
		VIANDE			LAIT		LÉGUMES SECS				
	I	I	II	III	I	II	I	II	III	IV	V
Acide carbonique	44,5	13,6	12,4	8,4	16,8	9,9	34.0	38.4	21,0	35,4	17,6
Hydrogène	25,8	3,0	2.1	0,7	43,3	54,2	2,3	1,5	4,0	»	»
Hydrogène protocarboné	15,5	37,4	27,5	26,4	0,9	»	44,5	49, 3	55,9	42,8	50,2
Hydrogène sulfuré	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Azote	37,55	45,9	57,8	64,4	38,3	36,7	19,1	10,6	18,9	21,8	17,6

Ruge a trouvé que les gaz du gros intestin de l'homme contiennent de l'acide carbonique, de l'hydrogène protocarboné, de l'azote, rarement de l'hydrogène sulfuré. Ce dernier n'existe dans le mélange gazeux qu'en quantité très minime, alors même que l'odeur semble en indiquer une forte proportion. L'oxygène, l'hydrogène bicarboné et l'ammoniaque font entièrement défaut.

Alors que Planer n'a rencontré qu'une seule fois le protocarbure d'hydrogène, chez l'homme, et jamais chez le chien, Ruge est amené, par ses expériences, à considérer ce gaz comme faisant partie du mélange gazeux normal de l'intestin de l'homme, mais n'en trouve pas plus que Planer chez le chien.

Ce qui est plus singulier encore, c'est que Hoffmann n'a pas rencontré davantage ce gaz chez les herbivores, pas plus chez des lapins, soumis au régime des légumes secs, que dans les gaz provenant de la fermentation du mélange de farines de légumineuses, avec le contenu intestinal de lapins récemment tués.

Il résulte des chiffres de Marchand et de Ruge, comparés entre eux, que l'alimentation *animale* donne beaucoup d'azote, peu d'acide carbonique et d'hydrogène, et une assez forte proportion de protocarbure d'hydrogène, tandis que dans le régime *lacté*, c'est l'hydrogène qui prédomine, à côté d'une proportion d'azote encore forte, de peu d'acide carbonique et de traces seulement d'hydrogène protocarboné. Les individus nourris exclusivement de *légumes secs* excrètent principalement de l'hydrogène carboné, peu d'hydrogène, et des quantités moyennes d'acide carbonique et d'azote.

Dans l'alimentation *mixte*, on trouve tous les gaz en proportion notable; mais cette fois, l'azote et l'acide carbonique prédominent.

Les observations IV et V concernent deux individus différents; chez le premier, les gaz ont été recueillis 48 heures après le repas, tandis que l'opération n'eut lieu que 24 heures plus tard chez le second. Elles montrent que la proportion des gaz varie avec le *temps écoulé* entre le repas et le moment de l'expérience; la quantité d'hydrogène protocarboné augmente, tandis que celle de l'acide carbonique diminue.

Au point de vue de la *quantité absolue*, la proportion des gaz de l'intestin augmente par une alimentation végétale.

On a dit précédemment que l'intestin des *nouveau-nés* ne renfermait de gaz qu'après la naissance et les premiers mouvements de déglutition.

L'hydrogène carboné, l'acide carbonique et l'acide sulfhydrique contenus dans les gaz intestinaux paraissent devoir être attribués, en partie au moins, à la décomposition des résidus alimentaires et des fèces qui dégagent spontanément ces gaz quand on les abandonne à eux-mêmes. Voici, en effet, à ce sujet, les résultats de quelques expériences de Planer sur le chien.

Composition des gaz de fermentation des fèces de chien dans l'intestin (Planer).

	ALIMENTATION AZOTÉE			ALIMENTATION FÉCULENTE			
	I	II		I		II	
Durée de la fermentation en vase clos	8 jours	24 heures à 25-30 degrés		24 heures		3 mois à 25-30 degrés	
Nature de l'intestin originaire	Gros	Grêle	Gros	Grêle	Gros	Grêle	Gros
Acide carbonique	98,7	80,7	99	66,2	98,1	73	100
Hydrogène	»	19,3	»	33,8	»	27	»
Hydrogène sulfuré	1,3	»	1	»	1,9	»	»

Si l'on veut rechercher le *mode de formation* des gaz intestinaux, on peut affirmer que l'acide carbonique et l'hydrogène protocarboné proviennent de fermentations bactériennes, telles que la fermentation butyrique qui donne, ainsi qu'on l'a établi, un mélange de gaz hydrogène et carbonique, mais aussi et surtout de fermentations putrides, dont la production est attestée par la présence, dans l'intestin, des produits dont il a été question déjà à propos de la troisième phase de la digestion pancréatique, tels que phénol, indol, skatol, acides amidés divers, acides gras volatils, acétique, propionique, butyrique, etc.

Ces fermentations putrides sont liées à la présence d'organismes microscopiques particuliers, bactéries et vibrions de diverses espèces qui pénètrent avec les aliments dans le tube digestif et y pullulent. Il résulte, en effet, des expériences de Hüfner et Nencki que la digestion pancréatique des matières albuminoïdes, même au contact de la bile, ne s'accompagne d'aucun dégagement de gaz et s'arrête à la deuxième phase, production de leucine, de tyrosine et d'acide aspartique avec peptones prédominantes, quand elle s'effectue à l'abri complet des germes de l'air. Mais quand on laisse arriver l'air et les germes qu'il renferme, on voit apparaître immédiatement l'hydrogène et l'hydrogène protocarboné et les produits de la troisième phase, qui sont précisément identiques à ceux de la putréfaction. D'ailleurs, pendant la vie fœtale où ces organismes ne peuvent arriver au contact du fœtus, l'intestin de celui-ci ne renferme jamais de gaz ni de produits odorants; au contraire, dès que le nouveau-né a respiré et que les mouvements de succion ont permis l'introduction de l'air avec la salive ou le lait, dans le tube digestif, les fermentations se produisent et les gaz apparaissent, fabriqués par des processus de réduction qui portent sur tous les aliments, quelle que soit l'espèce à laquelle ils appartiennent.

De tels phénomènes de réduction constituent certaines réactions chimiques qui se passent dans l'intestin, et qui ont été étudiées pour la première fois, il y a longtemps, par Magawly (1856); la transformation de la glucose $C^6H^{12}O^6$, ou de l'acide lactique $C^3H^6O^3$, en acide butyrique $C^4H^8O^2$, moins oxygéné, avec dégagement d'hydrogène et d'acide carbonique, en est une première preuve. Dans les mêmes conditions, on voit les acides malique et tartrique être réduits d'abord à

l'état d'acide succinique, puis, par dédoublement de la molécule, en acide acétique, butyrique et carbonique.

On trouve d'ailleurs, dans l'intestin, un produit qui se rattache directement au pigment biliaire, et dont le sort physiologique ne se termine pas là ; c'est l'hydrobilirubine, produit de réduction de la bilirubine et de la biliverdine, qui est un élément constant des excréments humains (Maly), et que Hoppe-Seyler a réussi à préparer en traitant la bilirubine et la biliverdine par l'amalgame de sodium et l'eau. Une réduction du même ordre s'effectue sans doute dans l'intestin, au contact de l'hydrogène naissant provenant des composés organiques en voie de décomposition, et porte sur certains composés, tels que la bilirubine, ou encore l'hémoglobine oxygénée qui se transforme en hémoglobine réduite sans se décomposer en hématine, peptone, leucine et tyrosine, comme elle le fait sous l'influence du ferment pancréatique.

CHAPITRE VI.

FÈCES.

I. FÈCES NORMALES.

1. — CARACTÈRES PHYSIQUES.

Les excréments sont constitués par les résidus non digérés et non absorbés des aliments, mélangés aux produits des diverses sécrétions du tube digestif, plus ou moins modifiés par leurs réactions réciproques ou par les fermentations intestinales. C'est ainsi, par exemple, que l'acide chlorhydrique du suc gastrique et la soude libre du suc pancréatique régénèrent du chlorure de sodium qui rentre dans le sang, tandis que les éléments de la bile se dédoublent en donnant des composés nouveaux dont les uns sont résorbés par le sang, alors que les autres, parmi lesquels les produits résineux, restent dans les fèces.

La *couleur* des matières fécales dépend, d'une part, de la bile, de l'autre, du régime alimentaire. La matière colorante de la bile, altérée profondément par les fermentations intestinales, colore les fèces en brun foncé ; aussi, dans le cas d'ictère avec obstruction du canal cholédoque, ou chez les chiens munis de fistules biliaires avec écoulement de la bile au dehors, les excréments décolorés prennent-ils une teinte grisâtre caractéristique.

L'influence du régime est également manifeste : l'alimentation exclusive de viande les rend foncés; le régime mixte de viande et de féculents, brun-jaunâtres; le régime herbacé, verts.

Les préparations métalliques (de fer, de bismuth, etc.), le sang modifié (hématémèse stomacale, ingestion de boudin) peuvent les colorer en *noir*, le sang frais (hémorrhagie intestinale, hémorrhoïdes), en *rouge* ou en *brun*.

L'étude au microscope fera reconnaître des globules plus ou moins altérés, et l'examen spectroscopique démontrera la présence de l'hématine et de l'hémoglobine.

La coloration *noire*, due aux sulfures métalliques, disparaît par addition d'un acide. On a attribué à la formation d'un oxysulfure vert de mercure ou à une hypersécrétion biliaire, la coloration *verte* des fèces observée chez les enfants, à la suite d'une purgation au calomel.

L'*odeur* des fèces, caractéristique, et plus prononcée pour un régime animal,

est due à un ensemble de produits volatils, phénol, indol, skatol, acides gras volatils, parfois à de l'hydrogène sulfuré, mais jamais à de la naphtylamine qu'on a cru y trouver autrefois.

Leur *consistance* peut varier à l'état normal : elle est plus forte pour une alimentation exclusive de viande et diminue beaucoup à la suite de l'addition d'une forte quantité de sucre aux aliments. Elle peut devenir molle, ce qui tient à une augmentation de la proportion d'eau ou des graisses; et, dans ce dernier cas, le résidu de la dessiccation reste mou, et ne devient friable que lorsqu'on a extrait les corps gras par l'éther.

Les boissons paraissent à peu près sans influence.

Il n'en est pas de même de la rapidité avec laquelle les matières traversent l'intestin, rapidité qui est sous la dépendance des contractions intestinales, et qui modifie l'absorption des éléments solubles dissous dans la partie aqueuse des fèces. Les selles liquides se séparent souvent en deux parties bien distinctes (fièvre typhoïde), l'une fluide qui surnage, l'autre solide qui forme un dépôt.

La *densité* des fèces normales est plus faible que celle de l'eau qu'ils surnagent.

Leur *réaction* est en général acide, surtout avec une nourriture féculente; rarement neutre ou alcaline par suite de fermentations ammoniacales. Ces variations dépendent du régime, de la durée du séjour des fèces dans l'intestin, enfin des fermentations diverses qu'ils subissent.

La *quantité*, pour une alimentation mixte moyenne, est d'environ le huitième du poids des aliments solides absorbés. Chez le chien, nourri exclusivement de viande, le poids des fèces desséchés varie du dixième au quarantième de celui de la viande, calculé à l'état sec. Avec une nourriture exclusive de pain, le poids des excréments monte au 1/6e ou au 1/8e de celui de l'aliment supposé sec (Bischoff et Voit).

L'homme adulte rejette de 130 à 150 grammes d'excréments humides, en vingt-quatre heures, pour une alimentation mixte moyenne; mais ces chiffres peuvent monter à 400 et 500 grammes, et augmentent surtout avec le régime végétal qui est celui qui laisse le plus de résidu; ils tombent au minimum dans le régime exclusivement lacté.

Les fèces renferment en moyenne 25 p. 100 de matériaux solides, sur lesquels 3 à 4 p. 100 de substances minérales.

2. — INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA COMPOSITION DES EXCRÉMENTS.

La *composition* des excréments varie évidemment avec la nature des aliments ingérés.

L'alimentation *azotée* est celle qui laisse le moins de résidus, notamment le régime lacté, comme on vient de le dire; aussi le recommande-t-on dans toutes les affections catarrhales du tube digestif et particulièrement de l'estomac.

Les parties tendineuses, élastiques, cornées, le tissu artériel, réfractaires à l'action des sucs digestifs, passent en totalité dans les fèces. Les dérivés des albuminoïdes, gélatine, chondrine, sont dissous et également absorbés; cependant, quand ils sont ingérés en quantité un peu forte, ils passent dans les fèces après avoir perdu la propriété de se prendre en gelée.

Les matières azotées cristallisées (matières extractives), leucine, tyrosine, créatine, xanthine, etc., se retrouvent en petite quantité dans les fèces, surtout les deux premières, dont la quantité est augmentée par suite de la fermentation pancréatique des albuminoïdes.

Les *corps gras* émulsionnés dans l'intestin grêle par la bile et le suc pancréatique sont absorbés. Mais quand l'alimentation devient très riche en graisse, une partie ne fait que traverser le tube digestif, et se retrouve dans les fèces à l'état naturel ou sous la forme de savons calciques; c'est le cas du régime lacté et des enfants à la mamelle (Wegscheider).

L'épuisement des fèces par l'alcool bouillant à 80 degrés laisse, par refroidissement, une masse constituée par un corps gras (Stadelmann); l'auteur a vainement essayé d'en déterminer la nature en opérant des précipitations fractionnées par l'acétate de baryum. Osterlein et Gerhardt avaient envisagé ces cristaux comme un savon à base de magnésie; mais Stadelmann objecte que la quantité de magnésie trouvée dans les cendres est extrêmement minime, et ne concorderait pas avec celle qui serait nécessaire pour la constitution d'un véritable sel d'acide gras.

Les matières *amylacées* crues, et surtout cellulosiques, résistent à la digestion, sauf la cellulose très jeune; quand elles ont été cuites en présence de l'eau, elles sont plus facilement saccharifiées et laissent un moindre résidu.

Les matières sucrées sont facilement transformées en produits dialysables et absorbées en totalité. Les gommes dissoutes sont absorbées en petite quantité seulement; la majeure partie se retrouve dans les excréments.

La chlorophylle est peu altérée par son passage à travers le tube digestif; Chautard l'a extraite des excréments au moyen de l'alcool, et en a reconnu, au spectroscope, les bandes d'absorption caractéristiques.

Les excréments du coq de bruyère qui se nourrit, au printemps, de bourgeons de sapin, renferment de la chlorophylle, de la coniférine et les matières résineuses de ces bourgeons (Hoppe Seyler).

Enfin la plupart des *sels* que nous ingérons avec nos aliments, étant solubles dans l'eau ou dans l'acide du suc gastrique, sont facilement absorbés.

3. — PRINCIPES CHIMIQUES CONSTITUTIFS DES FÈCES.

On trouve dans les excréments les matières suivantes :

1° Les *parties* de nos aliments *réfractaires* à l'action des sucs digestifs ou insolubles : tissus corné et élastique, tendons, mucine, nucléine, épithéliums et épiderme, fibres et cellules végétales, cellulose incrustée ou subérifiée, chlorophylle, gomme, matières pectiques, résines, sels divers insolubles, tels que sels de chaux, de magnésie, savons calcaires et magnésiens, silice et silicates;

2° Des *substances alimentaires* digestibles qui ont été *ingérées en excès :* fécule crue, corps gras, albumine crue, sucres, ou qui sont *lentement digérées :* amylacés crus, cellulose, phosphates terreux;

3° Des *sels solubles et insolubles :* chlorure de potassium et de sodium, carbonates et sulfates alcalins, phosphates terreux, principalement de magnésie et ammoniaco-magnésien, phosphate de fer et silice.

4° Les *éléments de décomposition de la bile* : pigments biliaires, urobiline, acides biliaires, acide glycocholique qui se dédouble plus difficilement, acide cholalique, taurine, glycocolle, dyslysine, cholestérine, lécithine;

5° Des *cellules épithéliales* du tube digestif et du *mucus* intestinal ;

6° Des *organismes microscopiques* : champignons en voie de prolifération, vibrions et bactéries en quantité souvent énorme, eux et leurs germes ;

7° Enfin des *produits de la putréfaction* que l'on peut diviser en trois groupes :

a) Composés gazeux : acide carbonique, azote, ammoniaque, hydrogène, acide sulfhydrique, hydrogène carboné et peut-être phosphoré, dont la majeure partie existe à l'état libre et constitue les gaz intestinaux. L'histoire de ces composés a été faite antérieurement.

b) Composés volatils comprenant les acides de la série grasse, depuis l'acide acétique jusqu'à l'acide caproïque inclusivement; ils sont tantôt normaux, tantôt isomériques, et se révèlent quand on les chauffe en présence d'un acide fixe. On y trouve, en outre, le phénol, l'indol et le skatol.

Chez l'homme soumis à une alimentation riche en viande, des dérivés phénoliques, c'est le skatol qui prédomine dans les fèces, l'indol étant à peu près absent ou ne se produisant qu'en petite quantité, tandis que, chez les chiens nourris avec du pain ou de la viande, on ne trouve que de l'indol et peu de skatol. Cette différence est attribuée, par Brieger, d'une part à ce que la putréfaction intestinale se produit dans des conditions tout autres chez l'homme que chez le chien, sous l'action de ferments d'espèces variables, et d'autre part à ce fait que les phénomènes d'osmose qui se manifestent tout le long du tube intestinal, changent à chaque instant la nature et les proportions des produits de la putréfaction.

A côté des produits acides et phénoliques, on trouve encore, dans les fèces, des *composés volatils* azotés, très altérables au contact de l'air, *de nature alcaloïdique*, analogues aux ptomaïnes de Selmi et aux leucomaïnes de A. Gautier, et douées, pour la plupart, de propriétés éminemment toxiques. Ces alcaloïdes augmentent notablement de proportion à la suite de l'ingestion d'aliments altérés, et consécutivement à une pullulation extraordinaire, dans l'intestin, des bactéries qu'entraînent avec eux ces aliments en voie de décomposition putride. De là des accidents dus à une résorption plus ou moins grande de ces composés toxiques. La chose a été prouvée dans quelques cas, comme on le verra plus tard.

c) Produits fixes, cristallisables : leucine et tyrosine, glycocolle et butalanine, que les expériences de Schutzenberger sur la décomposition de matières albuminoïdes par la baryte, nous permettent d'envisager comme le résultat du dédoublement par hydratation de ces dernières, sous l'influence des bactéries de la putréfaction. Ils sont décomposés à leur tour, en grande partie, avec production d'ammoniaque, d'acide carbonique et d'acides gras dont il a été question précédemment.

La formule suivante rend compte de cette décomposition, dans le cas de la leucine qui, en présence de la fibrine putréfiée, se dédouble en acide valérique, ammoniaque, acide carbonique et hydrogène.

$$\begin{array}{l} CH^2AzH^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \end{array} + 2 \left.\begin{array}{l} H \\ H \end{array}\right\} O = \begin{array}{l} CH^3 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \end{array} + AzH^3 + CO^2 + 2H^2.$$

Leucine (ac. caproï-amique). Ac. valérique.

On peut encore retirer des fèces, toujours produits par la putréfaction, l'acide oxalique, la xanthine et l'hypoxanthine, les acides phénylacétique et phénylpropionique, l'acide succinique, enfin la guanidine.

4. — EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Au *microscope*, on reconnaît, dans les fèces, les éléments suivants : débris épithéliaux divers qui augmentent considérablement dans les diarrhées catarrhales; cellules végétales, trachées, grains d'amidon; faisceaux primitifs musculaires, débris musculaires plus ou moins colorés, fibres conjonctives, globules gras, débris de tissu adipeux; infusoires, champignons, cristaux blancs de matière grasse; cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien.

Les excréments peuvent en outre renfermer, dans diverses conditions pathologiques, des débris de muqueuse du canal digestif, des exsudats, du tissu fibreux, des globules de sang ou de pus, etc.

5. — BACTÉRIES DANS LES SELLES NORMALES.

A l'état normal, on trouve toujours des bactéries dans les selles; elles proviennent, sans aucun doute, des ingesta qui peuvent en contenir un grand nombre, surtout l'eau et les aliments crus.

Le suc gastrique, ainsi qu'on le verra, possède certainement une action manifeste sur beaucoup d'entre elles qui meurent dès qu'il arrive à leur contact; mais il respecte toutes les spores sur lesquelles il ne peut rien, et peut même ne pas atteindre beaucoup de cellules englobées dans des masses alimentaires qu'il n'imprègne pas complètement.

Arrivés dans l'intestin, ces microbes trouvent une réaction de milieu plus ou moins alcaline qui leur est propice; les sécrétions qui y sont déversées, la bile et le suc pancréatique en particulier, ne leur paraissent nullement nuisibles.

Bienstock a isolé (1883), des selles normales, cinq espèces de bactéries qui demandent à être caractérisées d'une façon plus précise. L'une, *Bacillus albuminis*, est un ferment des plus énergiques à l'égard des matières albuminoïdes, dont il détruit l'édifice moléculaire en donnant des produits de décomposition tels que la tyrosine, l'indol, le skatol, les acides gras, etc. Le dédoublement peut même devenir beaucoup plus complet, et au bout d'un temps assez long, aboutir à des termes ultimes de nature minérale, tels que l'eau, l'acide carbonique et l'ammoniaque.

Ces recherches ont été continuées par Babès et surtout par Wignal (1887) qui a pu reconnaître, dans les selles normales, plusieurs espèces très communes dans les putréfactions, en particulier, les *Bacillus mesentericus vulgatus* et *Bacillus mesentericus fuscus*, très communs partout, le *Bacillus ulna*, très répandu dans les eaux un peu croupissantes. Nous verrons, plus tard, l'action de ces bacteries sur les divers principes alimentaires.

6. — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES GÉNÉRALES DES FÈCES.

Les fèces ne cèdent qu'une minime partie de principes solubles à l'eau, l'alcool et l'éther. Elles sont ordinairement colorées en rouge par l'acide nitrique qui ne donne qu'exceptionnellement la réaction de coloration des pigments biliaires; ceux-ci sont, en effet, transformés dans le gros intestin, et n'apparaissent en nature, dans les excréments, que dans le cas où, à la suite d'une sécrétion intestinale profuse, la bile n'a pas le temps d'être résorbée et se trouve éliminée par le rectum. C'est ce qui arrive à la suite de diarrhées catarrhales, ou après l'emploi de purgatifs salins et drastiques; parfois alors les selles sont colorées par la biliverdine.

De même, la réaction des acides biliaires est presque nulle par suite de leur dédoublement et de la résorption de la majeure partie de leurs produits de décomposition.

L'extrait alcoolique des fèces, examiné au spectroscope, présente presque toujours, nettement et directement, les bandes d'absorption caractéristiques de l'hydrobilirubine, notamment la bande γ; à côté de ce dérivé immédiat du pigment de la bile, se trouve un autre corps qui montre les raies de la chlorophylle, même en l'absence complète de tout produit végétal dans l'alimentation. Muller qui a observé le fait, en conclut que ce composé est d'une nature autre que la chlorophylle, et très probablement un dérivé de l'hydrobiline elle-même.

La distillation des excréments avec de l'eau aiguisée d'acide sulfurique laisse passer les acides gras volatils, l'indol, le phénol, le skatol.

7. — ANALYSE DES EXCRÉMENTS ET DE LEURS CENDRES.

De tout ce qui précède, il résulte que la composition des excréments est extrêmement complexe et sujette à des variations considérables; aussi n'a-t-on pas encore tenté d'analyse précise, dont la valeur serait d'ailleurs très précaire. Les quelques chiffres cités par divers auteurs, et qui sont rappelés ci-dessous, sont relatifs au poids brut de matières dissoutes dans chaque véhicule employé, et n'indiquent à peu près rien des éléments spéciaux entrés en dissolution.

Analyse des fèces de l'homme et de divers animaux.

PRINCIPES POUR 1.000 PARTIES	BERZÉLIUS HOMME	WEHRSARG HOMME	ROGERS			
			PORC	VACHE	MOUTON	CHEVAL
Eau	753,7	733,0	771,3	824.5	564,7	772,5
Matières solides	247,0	267,0	228,7	175,5	435,3	227,5
Sels biliaires	9,0	»	»	»	»	»
Mucus et résine biliaire	140,0	»	»	»	»	»
Albumine	9,0	»	»	»	»	»
Matières extractives	57,0	»	»	»	»	»
Extrait aqueux	»	53,40	»	»	»	»
— alcoolique	»	41,65	»	»	»	»
— éthéré	»	30,70	»	»	»	»
Restes d'aliments insolubles	70,0	83,00	»	»	»	»
Sels divers	12,0	»	85,0	26,7	58,7	30,4
Phosphates terreux	»	10,95	»	»	»	»

Bischoff et Voit, dans leurs expériences sur les chiens nourris exclusivement avec de la viande ou avec du pain, ont donné le tableau qui suit, de la composition centésimale des aliments et des fèces secs correspondants :

Composition centésimale des aliments et des fèces correspondantes.

	VIANDE	FÈCES DE VIANDE	PAIN	FÈCES DE PAIN
Carbone	51,95	43,49	45,41	47,39
Hydrogène	7,18	6,47	6.45	6,59
Azote	14,11	6,50	2,39	2.92
Oxygène	21,37	13,58	41,63	36,08
Sels	5,39	30,01	4,12	7,02

F. Hoffmann a comparé les proportions d'azote contenu dans les aliments de vingt-quatre heures, dans l'excrétion urinaire et les excréments du même laps de temps, le sujet prenant une nourriture exclusive :

Proportion d'azote des aliments, de l'urine et des excréments.

MATIÈRES ANALYSÉES	ALIMENTATION ANIMALE	ALIMENTATION VÉGÉTALE
Aliments	14gr,0	14gr,0
Urine	14 ,2	7 ,0
Excréments	2 ,6	6 ,9

Cette expérience, dans laquelle tout l'azote d'origine animale passe dans les urines, tandis qu'elles ne contiennent que la moitié de celui que fournit le

régime végétal, montre que l'azote est deux fois mieux absorbé quand la nourriture est animale que quand elle se compose d'aliments végétaux.

On doit à Fleitmann et à Porter des analyses de cendres d'excréments humains, et à Rogers celles de fèces d'animaux.

Composition des cendres d'excréments.

PRINCIPES CONTENUS dans 1.000 PARTIES DE CENDRES	HOMME		ANIMAUX			
	PORTER	FLEITMANN	ROGERS			
	I	II	Porc	Vache	Mouton	Cheval
Chlorure de sodium	4,33	0,58	0,89	0,23	0,14	0,03
— de potassium	»	0,07	»	»	»	»
Potassium	6,10	18,49	3,60	2,91	8,32	11,30
Sodium	5,07	0,75	3,44	0,98	3,28	1,98
Chaux	26,46	21,36	2,03	5,71	18,15	4,63
Magnésie	10,54	10,67	2,24	11,47	5,45	3,84
Oxyde de fer	2,50	2,09	5,57	5,22	2,10	1,44
Acide phosphorique	36,03	30,98	5,39	8,47	9,40	10,22
Acide sulfurique	3,13	1,13	0,90	1,77	2,69	1,83
Acide carbonique	5,07	1,05	0,60	»	traces	»
Silice	»	1,44	13,19	62,54	50,11	62,40
Sable	»	7,39	61,37	»	»	»
Oxyde manganoso-manganique	»	»	»	»	»	2,13

La quantité considérable de silice contenue dans ces cendres provient à la fois de la silice d'incrustation des fourrages (foin et céréales) et du sable entraîné avec les aliments. Les éléments prédominants sont les phosphates de chaux et de magnésie. Les phosphates terreux et le fer augmentent surtout dans les selles diarrhéiques, à la suite de l'usage interne du sel de Glauber (Wehsarg et Ihring); l'usage des ferrugineux détermine l'apparition du fer en grande quantité dans les excréments et non dans les urines (Ihring), ce qui démontre leur faible absorption dans le tube digestif.

II. FÈCES DES NOURRISSONS.

1. — GÉNÉRALITÉS.

Les fèces des enfants à la mamelle sont faiblement acides, liquides, jaunes et presque inodores.

Elles offrent naturellement une composition beaucoup plus simple que celles des adultes, l'alimentation se réduisant aux éléments du lait, caséine, beurre, lactose et sels. Ces deux derniers sont rapidement absorbés; quant aux résidus de la digestion de la caséine et du beurre, ils se réduisent à la dyspeptone de la caséine, accompagnée peut-être d'un peu de nucléine, et à une petite quantité de corps gras et de savons calcaires, principalement des oléates.

A côté de ces corps gras, on trouve de l'albumine, des traces de peptones, pas de sucre; des produits de sécrétion intestinale : leucine, bilirubine, urobiline, acide

cholalique et cholestérine; de l'acide lactique (communique la réaction acide), des acides gras volatils, des palmitates, stéarates et oléates de chaux; des ferments, de la diastase, un ferment peptonifiant, mais pas de pepsine ni de ferment inversif; pas de leucine et de tyrosine (Wegscheider). Cependant Uffelmann soutient qu'ils contiendraient quelquefois de la leucine, plus rarement de la tyrosine. On n'y trouve ni phénol, ni skatol, mais souvent de l'indol; ils renferment également des micrococcus et des bactéries.

La coloration verdâtre ou franchement verte, que les excréments d'enfants présentent quelquefois, est due à la biliverdine qui n'y existe pas normalement, et révèle une mauvaise digestion (entérite).

On doit à Wegscheider une analyse des fèces de nourrissons (moyenne de dix analyses).

Analyse de fèces de nourrissons (Wegscheider) :

Eau	85,13
Mucine, épithéliums, savons calcaires	5,39
Cholestérine	0,32
Graisses et acides gras	1,44
Extrait alcoolique	0,82
Extrait aqueux	5,35
Sels minéraux	1,36

Dans ses recherches, l'auteur dit n'avoir rencontré ni acides biliaires, ni biliverdine.

2. — MÉCONIUM.

On donne le nom de *méconium* au contenu de l'intestin du fœtus, contenu qui est excrété au moment ou peu de temps après la naissance. Il constitue une masse brun foncé, presque noire, poisseuse, sans odeur fétide; la réaction est ordinairement acide, rarement neutre. Il subit rapidement la décomposition putride.

Le méconium est constitué par le mélange de ceux des éléments de la bile qui ne sont pas résorbés après son afflux dans l'intestin avec les matériaux de déchet et de desquamation intestinale. Le microscope y révèle des globules blancs, des cellules épithéliales colorées en vert, des globules de graisse et des cristaux de cholestérine; on y a signalé aussi des cristaux d'hématoïdine (Gorup-Besanez) qui ne sont que de la bilirubine cristallisée.

Il renferme des acides biliaires, en particulier de l'acide taurocholique, des acides gras, de la bilirubine, de la biliverdine, de la cholestérine, de la graisse, des chlorures et sulfates alcalins et du phosphate de chaux.

On n'y trouve aucun des produits normaux de la digestion, ni de ceux qui résultent de la fermentation putride de l'intestin, tels que : albumine, peptones, glucose, leucine, tyrosine, skatol, indol, phénol, etc.; pas plus que ceux qui se forment par des phénomènes d'hydratation ou de réduction concommitants : glycocolle, taurine, hydrobilirubine. Ceci démontre, d'une part, l'inertie primitive et momentanée du tube digestif, et d'autre part, l'absence complète de germes contenus dans l'air extérieur.

Le méconium renferme encore les éléments du *vernix caseosa* (lames épidermiques, duvet, graisse) déglutis avec les eaux de l'amnios.

Le tableau suivant donne une analyse de méconium, déjà ancienne, due à J. Davy, et deux plus récentes de Zweifel :

Composition du méconium.

ÉLÉMENTS CONSTITUANTS POUR 1.000 PARTIES	J. DAVY — I	ZWEIFEL II	ZWEIFEL III
Eau	727,0	797,8	804,5
Résine solide	273,0	202,2	195,2
Cendres	»	9,78	12,4
Cholestérine	10,0	7,97	»
Graisses		7 72	»
Matières colorantes biliaires	30,0	»	»
Mucus et épithélium	236,0	»	»

D'après Hoppe-Seyler, le pigment biliaire qui domine dans le méconium est la biliverdine ; il en existe jusqu'à 1 p. 100 dans le méconium du veau. Aussi l'auteur recommande-t-il l'emploi de ce produit excrémentitiel pour la préparation de cette matière colorante.

Cendres du méconium.

Les *cendres du méconium*, analysées par Zweifel, contenaient pour 100 parties :

Acide sulfurique	23,00
Chlore	2,53
Acide phosphorique	5,44
Chaux	5.7
Magnésie	4,0
Potasse	8,6
Soude	41,0
	100,00

3. — ÉTUDE DES PRODUITS SPÉCIAUX DES FÈCES.

Il existe, dans les fèces, un certain nombre de produits spéciaux qui méritent d'être étudiés à part ; ce sont l'indol, le skatol, la stercorine et l'excrétine.

Indol, C^8H^7Az.

Propriétés. — L'indol est un corps solide, cristallisé en feuillets minces, brillants, incolores, d'une odeur caractéristique de matières fécales très pénétrante, soluble dans l'eau bouillante, l'alcool et l'éther. Il fond à 52 degrés et passe à la

distillation avec la vapeur d'eau ; il se volatilise à 245-246 degrés avec décomposition partielle, et se comporte comme une base faible.

Le chlorure ferrique donne, avec l'indol, une poudre verte, non volatile, soluble en brun dans l'aniline.

La solution d'indol, traitée par l'acide nitrique rutilant, se colore en rouge sang, et abandonne, par le refroidissement, des cristaux rouges de *nitrate de nitroso-indol* $C^{16}H^{13}(AzO)Az^2.AzO^3H$, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

La composition du *nitroso-indol* et de ses dérivés qui, pour un azotyle AzO, renferment C^{16}, a suggéré à Nencki l'idée de doubler la formule de l'indol, ce que n'admet pas Baeyer.

Traité en suspension dans l'eau, pendant quelques heures, par un courant d'air ozonisé, il donne une matière résineuse et se transforme, en partie, en bleu d'indigo :

$$\underset{\text{Indol.}}{2C^8H^7Az} + 2O^2 = \underset{\text{Indigo.}}{C^{16}H^{10}Az^2O} + 2H^2O.$$

Réactions caractéristiques. — 1° Le mélange d'alcool et d'acide nitreux le colore en rouge foncé ;

2° La solution aqueuse donne, par l'acide nitreux, un précipité rouge, abondant, formé de fines aiguilles (réaction sensible à 1/10.000) qui, après agitation avec du chloroforme, se rassemble à la surface de séparation des deux liquides (Salkowski) ;

3° La solution se colore en rouge cerise en présence d'un copeau de pin imprégné d'acide chlorhydrique ;

4° Les solutions d'indol et d'acide picrique dans la benzine, mélangées, donnent de longues aiguilles rouges d'*acide indol-picrique*, d'où l'indol est déplacé par l'ammoniaque.

Modes de production. — L'indol se produit dans un grand nombre de circonstances dont nous n'indiquerons que celles qui intéressent spécialement le physiologiste :

1° L'indol se forme lorsqu'on traite par la potasse en fusion les diverses matières albuminoïdes; à côté de l'indol, il se produit toujours un peu de skatol. L'albumine d'œuf donne environ 2,5 p. 1000 d'indol; la caséine et le gluten 1 millième seulement.

2° L'indol se forme dans la digestion pancréatique des matières albuminoïdes, mais, comme l'a démontré Kühne, dans la troisième phase seulement, celle qui correspond au développement bactérien et qui constitue en définitive une véritable putréfaction.

La proportion d'indol varie avec la température et la durée de la fermentation; il disparaît à son tour, tandis qu'il se produit du phénol (Odermatt).

L'albumine en donne le plus, environ 5 millièmes, puis viennent la fibrine et la caséine; la gélatine et la mucine n'en donnent que très peu, et l'élastine pas du tout.

Les recherches de Nencki et Schultzen paraissent établir que l'indol ne se forme pas aux dépens de la tyrosine produite dans la deuxième phase de la digestion pancréatique.

3° L'indol existe en petite quantité dans les excréments humains et aussi, mais en proportion plus faible, dans ceux des herbivores; la majeure partie, résorbée dans l'intestin, passe dans les urines sous la forme d'indican ou acide indoxysulfurique

$$C^8H^6AzO.SO^3.H.$$

Il existe d'ailleurs une relation étroite entre les proportions d'indol absorbées et celles de l'indican urinaire, relation démontrée par les faits suivants :

1° Les injections sous-cutanées d'indol font apparaître l'indican dans l'urine (Jaffé);

2° Toutes les causes qui augmentent la production de l'indol, ou prolongent la durée du séjour de cette substance dans l'intestin, augmentent la proportion de l'indican. C'est ainsi qu'agissent l'alimentation exclusivement animale, la ligature de l'intestin grêle seulement, chez le chien; celle de l'intestin grêle et du gros intestin chez le lapin; le volvulus ou la hernie étranglée, la constipation et la péritonite chez l'homme, etc.

Le passage de l'indol à l'état d'indican s'effectue probablement en deux phases successives; l'indol C^8H^7Az, résorbé, se transforme d'abord, dans le sang, en oxindol C^8H^7AzO, puis s'associe à l'acide sulfurique avec élimination d'eau : et de fait, la réaction inverse, le dédoublement de l'indican, se produit facilement sous l'influence de l'acide chlorhydrique étendu, comme le montre la formule suivante :

$$\underset{\text{Acide indoxylsulfurique.}}{C^8H^6AzO.SO^3.H} + H^2O = \underset{\text{Indoxyle.}}{C^8H^7AzO} + \underset{\text{Ac. sulfurique.}}{SO^4H^2}.$$

Préparation. — 1° *Par la putréfaction de l'albumine.* On arrose 300 grammes d'albumine d'œuf avec 4^{kg},500 d'eau et l'on ajoute un pancréas haché, en mélangeant intimement. On abandonne entre 40 et 45 degrés, pendant 60 à 70 heures. Le liquide obtenu par expression et filtration, acidulé par l'acide acétique, est distillé jusqu'à ce qu'il ne précipite plus par le nitrite de potassium; on sature alors le liquide distillé par la chaux, et on l'épuise par l'éther qui abandonne par évaporation les cristaux d'indol (Nencki et Frankiewicz).

2° *En partant des excréments.* Les excréments sont délayés dans 4/3 de leur poids d'eau, additionnés de 1/20e d'acide acétique et distillés. Le liquide distillé neutralisé par la soude, est épuisé par l'éther qui entraîne l'indol, le phénol et le skatol; le résidu de l'évaporation de la solution éthérée, dissout dans un peu d'eau et additionné d'acide picrique, laisse déposer des cristaux de picrates d'indol et de skatol que l'on sépare par cristallisation fractionnée; on déplace ensuite l'indol par l'ammoniaque (Brieger).

Skatol, C^9H^9Az.

Propriétés. — Le skatol est un corps solide, incolore, cristallisé en feuillets brillants, fusible à 93°,5, moins soluble dans l'eau que l'indol, soluble dans l'alcool et dans l'éther. Doué d'une odeur pénétrante, mais non désagréable quand il provient de l'indigo, il a une odeur fécale quand il provient des excré-

ments ou de la putréfaction, ce qui semble indiquer dans ce dernier cas la présence d'un corps étranger comme impureté.

Il passe encore à la distillation avec la vapeur d'eau, et fonctionne aussi comme une base faible.

Le chlorure ferrique est sans action sur lui; il en est de même de l'eau chlorée. L'acide chlorhydrique le colore en violet.

Il forme avec l'acide picrique une combinaison cristallisée en longues aiguilles rouges, décomposable par l'ammoniaque.

L'acide nitrique concentré le décompose avec dégagement de vapeurs à odeur de nitro-phénol qui, portées au rouge par leur passage à travers un tube de porcelaine, donnent de l'indol, dont le skatol ne paraît être que l'homologue supérieur, d'où le nom de méthylindol (Fileti).

Modes de production. — Les modes de production du skatol sont assez nombreux; mais quelques-uns seulement ont de l'intérêt pour nous. Nous les résumons ci-après :

1° Le skatol se forme en petite quantité (0,3 p. 100) dans la réduction de l'indigo par l'étain et l'acide chlorhydrique (Baeyer).

2° Il prend naissance dans la fusion de l'albumine avec un grand excès de potasse (Nencki).

3° On en trouve encore dans les produits de la digestion pancréatique ou de putréfaction de matières albuminoïdes, albumine de l'œuf (Brieger) ou du muscle (Nencki).

4° Il existe enfin dans les excréments de l'homme (Brieger); on n'en trouve pas dans ceux du chien et des ruminants, bien qu'il soit abondant dans le contenu de la panse du bœuf et de l'intestin grêle du cheval; mais il est certainement résorbé et apparaît dans les urines des herbivores sous la forme d'acide skatoxylsulfurique $C^9H^8AzO.SO^3H$ (Brieger, Tappeiner, 1881). Il en est ainsi, d'ailleurs, à la suite de l'injection sous-cutanée ou de l'ingestion stomacale du skatol.

Préparation. — 1° *Par la putréfaction de l'albumine.* On dissout 500 grammes d'albumine du sang dans 4 à 5 litres d'eau et on abandonne la solution pendant 8 à 10 jours à la température de 36 degrés avec un petit morceau de pancréas. On distille le liquide exprimé avec de l'acide acétique, de façon à en recueillir les 3/4 qu'on épuise par l'éther, après l'avoir neutralisé. L'évaporation du dissolvant laisse une masse brune, mélange de skatol, d'indol, et d'une huile brune. La masse, délayée dans l'eau, est additionnée d'acide chlorhydrique et d'acide picrique, qui détermine la production d'un précipité cristallin de picrates d'indol et de skatol qu'on distille avec de l'ammoniaque aqueuse.

On condense le skatol et l'indol, et on les sépare en les redissolvant dans un peu d'alcool absolu et ajoutant de l'eau à la solution alcoolique : le skatol est seul précipité (Brieger, 1879).

2° *A l'aide des excréments.* Le procédé est le même que celui qui donne l'indol, ou plutôt qui sert à la préparation simultanée des deux corps.

Il existe un isomère du skatol, le *méthylkétol* de Baeyer et Jackson, dont voici la formule :

Indol.	Skatol ou méthylindol.	Méthylkétol.
C^8H^7Az	C^9H^9Az	C^9H^9Az
CH^2	$CH.CH^3$	CH^2
$C^6H^4 \langle \rangle CH$	$C^6H^4 \langle \rangle CH$	$C^6H^4 \langle \rangle C.CH^3$
Az	Az	Az

Acide skatol-carbonique, $C^{10}H^9AzO^2$.

Ce nouveau corps, cristallisé en lamelles cristallines, fusible à 161 degrés, se décompose à une température plus élevée en skatol et acide carbonique :

$$C^{10}H^9AzO^2 = CO^2 + C^9H^9Az.$$

Il paraît être un terme intermédiaire de la production du skatol dans la putréfaction de l'albumine (Nencki, E. et H. Salkowski, 1880).

Ce composé est soluble dans l'eau bouillante, l'alcool et l'éther; ses sels alcalins sont solubles dans l'eau.

La solution au 1/1000 de l'un de ces sels prend, à chaud, une coloration rouge bleuâtre, par l'addition ménagée de chlorure ferrique.

Préparation. — On prépare l'acide skatol-carbonique en faisant fermenter de l'albumine, en présence de l'eau, concentrant le produit, acidulant par l'acide sulfurique et épuisant par l'éther. L'extrait éthéré est repris par de petites quantités d'eau tiède qu'on évapore dans le vide et qui abandonne des lames cristallines d'acide skatol-carbonique. On obtient ainsi un rendement extrêmement faible, $1^{gr},6$ pour 8 kilogrammes de fibrine humide (H. et E. Salkowski, 1880).

Stercorine.

Flint donne le nom de stercorine à une substance qu'il a extraite des fèces par un procédé absolument applicable à la cholestérine. Ce corps se rapproche d'ailleurs presque complètement de cette dernière par ses propriétés, paraît identique à la séroline que Boudet a découverte dans le sang, et, se formerait, d'après l'auteur, aux dépens de la cholestérine que Flint, Simon et Marcet disent n'avoir pu retrouver dans les fèces (1).

Elle existerait constamment dans les excréments humains (0,67 dans les 24 heures, chez un adulte), sauf dans le cas où la bile ne s'écoule pas dans l'intestin. On ne la trouve pas non plus dans les fèces qui s'accumulent pendant la léthargie des animaux hibernants. Cette substance n'a pas été analysée.

La stercorine de Flint cristallise en fines aiguilles, fusibles à 36 degrés suivant Lehmann. Elle est neutre, inodore, insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool chaud, non saponifiable et insoluble dans les alcalis.

L'acide sulfurique concentré la colore en rouge.

On voit donc que le mode de préparation de ce composé, ainsi que ses réactions caractéristiques, s'appliquent également à la cholestérine. Les seules différences

(1) Hoppe-Seyler l'a constamment retrouvée dans les excréments des enfants et des adultes et dans ceux de divers animaux, même après une abstinence prolongée; l'assertion de Flint, Simon et Marcet est donc fausse.

physiques constatées, forme cristalline et point de fusion, tiennent peut-être uniquement à la présence d'une petite quantité de graisses neutres.

Excrétine, $C^{20}H^{36}O$.

Propriétés. — L'excrétine, isolée et décrite pour la première fois par Marcet, est une substance solide, cristallisée en fines aiguilles incolores, fusible à 92-96 degrés, insoluble dans l'eau, qui, à l'ébullition, la transforme en une masse résineuse jaune. Elle est très soluble dans l'alcool chaud et dans l'éther froid et chaud. Elle cristallise dans l'alcool en longues aiguilles, et dans l'acide acétique en amas sphériques. Elle est neutre au tournesol et combustible avec une odeur aromatique.

L'acide nitrique bouillant l'oxyde; elle est inaltérable à l'air, aussi bien que dans les bases ou les acides; elle résiste également bien à la putréfaction.

L'excrétine se rapproche par certains points de la cholestérine et de la stercorine; elle se distingue de la cholestérine par la forme de ses cristaux et sa plus faible solubilité dans l'acide acétique glacial.

Préparation. — Marcet a retiré l'excrétine des fèces humaines en les épuisant par l'alcool bouillant dont elle peut cristalliser quelquefois directement.

En maintenant la solution alcoolique au-dessous de 0 degré, pendant un temps assez long, elle laisse déposer une substance granuleuse, de couleur olive, formée d'un acide gras fusible à 25 degrés, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool chaud et dans l'éther; c'est l'*acide excrétoléique* de Marcet.

Les eaux mères alcooliques filtrées, traitées par un lait de chaux, donnent un précipité brun qui, après dessiccation, cède l'excrétine à l'éther. Marcet a trouvé du soufre dans son produit, et lui attribue la formule $C^{78}H^{156}SO^2$.

D'après Hinterberger, l'excrétine pure serait exempte de soufre et renfermerait $C^{20}H^{36}O$, ce qui la rapprocherait de la cholestérine $C^{26}H^{44}O$.

Hinterberger a préparé son excrétine en opérant sur 50 kilogrammes d'excréments frais qu'il a épuisés par l'alcool bouillant. Au bout de huit jours, la solution froide laisse déposer une masse noirâtre qui est le sel magnésien d'un dérivé biliaire (?) $C^{56}H^{118}AzO^{11}Mg$. La solution alcoolique, additionnée d'un lait de chaux, donne un précipité brun clair qui cède l'excrétine à un mélange bouillant d'alcool et d'éther. Cette solution, refroidie et maintenue huit jours à 0 degré, laisse déposer l'excrétine en aiguilles jaunes que l'on purifie par cristallisation dans l'alcool au-dessous de 0 degré. L'auteur a obtenu ainsi huit grammes d'excrétine pure.

Traitée par le brome, elle donne un dérivé biliaire $C^{20}H^{34}Br^2O$ insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans un mélange d'alcool et d'éther qui la laisse déposer en cristaux incolores, fusibles au bain-marie.

III. FÈCES PATHOLOGIQUES.

1. — GÉNÉRALITÉS.

L'examen des matières rendues par l'anus offre souvent un grand intérêt pour le médecin, soit en raison des modifications qu'éprouvent les fèces dans leur aspect physique, leur consistance, leur couleur, leur odeur, soit par la présence de certains éléments anormaux tels que l'albumine, les graisses, le sang, le pus, l'urée, etc., ou par l'absence d'éléments normaux, pigments biliaires en particulier.

Dans l'état actuel de la science, nos connaissances sur ce sujet particulier sont encore bien restreintes. Les modifications pathologiques des selles n'ont guère été étudiées, en effet, au point de vue chimique, que dans quelques maladies à type bien défini par des symptômes déjà caractéristiques.

Nous allons tout d'abord nous occuper de l'apparition des éléments anormaux ou de la disparition des principes normalement contenus dans les fèces et nous décrirons ensuite les déjections, mieux étudiées, de certaines maladies telles que la fièvre typhoïde, la dysenterie, le choléra, etc.

2. — PRÉSENCE D'ÉLÉMENTS ANORMAUX DANS LES SELLES.

Selles contenant de l'urée. — Normalement, les matières fécales ne renferment que des traces d'urée quand elles en contiennent, puisque ce composé s'élimine naturellement par le rein. Mais toutes les fois qu'une déviation pathologique survient dans la voie d'élimination : néphrites diverses, néphrotomie, ligature ou obstruction des uretères, etc., la sécrétion intestinale tend à suppléer la sécrétion urinaire (Cl. Bernard).

On voit alors l'urée apparaître en proportion notable dans le liquide de l'intestin, et passer, en partie, dans les excréments qui en renferment d'autant plus que l'évacuation est plus rapide; sinon elle se transforme, par hydratation, en carbonate ammonique. Ainsi, dans le choléra, on trouve, à côté de traces d'urée, du carbonate d'ammonium en quantité appréciable.

Mais c'est dans le mal de Bright, et surtout dans l'urémie, que l'excrétion de l'urée par le tube digestif est la plus marquée; cette urée se transforme partiellement en carbonate d'ammonium qui irrite les muqueuses et provoque secondairement des vomissements et de la diarrhée, et même des lésions ulcéreuses.

On a trouvé de 2.30 à 3.20 p. 100 d'urée dans les selles des albuminuriques.

Selles ammoniacales. — On vient de voir l'apparition de l'ammoniaque à l'état de carbonate dans les déjections de certaines maladies graves : choléra, néphrite parenchymateuse, urémie; elle prend son origine dans l'urée déversée à la surface de l'intestin.

D'après Berzélius, l'ammoniaque libre ou carbonatée n'existerait pas dans les selles normales; elle n'y apparaît que dans les conditions pathologiques indiquées précédemment ou à la suite d'une putréfaction et d'une fermentation anormale du contenu de l'intestin.

Selles albumineuses et muqueuses. — Les fèces normales ne renferment pas d'albumine. Celle-ci y apparaît en quantité variable dans les selles diarrhéiques du typhus, de la dysenterie, du choléra, du mal de Bright (Jaccoud).

Les déjections alvines albumineuses possèdent souvent, comme le suc pancréatique, la propriété de se colorer en rouge rose par l'eau de chlore (A. Gautier); cette même coloration se produit d'ailleurs, sous l'influence de l'acide azotique, avec les selles des typhiques et des cholériques.

Le mucus de l'intestin se trouve normalement mélangé aux matières fécales; la proportion en augmente beaucoup dans toutes les inflammations du tube intestinal. Il peut dès lors se présenter sous deux formes distinctes et étudiées par C. Robin : tantôt il reste demi-fluide, visqueux, mélangé au liquide diarrhéique, et se présente au microscope sous forme de flocons finement striés, à côté desquels on voit des granulations graisseuses, des leucocythes et des cellules épithéliales desquamées; tantôt il est constitué par des filaments ou des amas volumineux, des nodosités, des cylindres ou des tubes que l'on pourrait prendre pour des fragments de muqueuse (voir concrétions intestinales), mais qui sont amorphes au microscope et que l'acide acétique rend transparents (entérocolite chronique).

Selles qui contiennent du sang. — L'aspect du sang dans les selles varie suivant l'endroit du tube digestif dont il provient, et peut, jusqu'à un certain point, constituer un élément de diagnostic relativement au siège de l'hémorrhagie.

Si le sang vient de l'estomac (ulcère simple, cancer) il est noirâtre ou brunâtre, les globules sont en partie déchiquetés; s'il est originaire de l'intestin, il est mélangé aux matières fécales ou aux liquides diarrhéiques des affections diverses qui ont leur lieu d'élection dans l'intestin, et forme une bouillie marron ou quelquefois simplement des stries.

Dans les hémorrhagies abondantes, telles que les ruptures d'anévrysmes, les flux hémorrhoïdaux, ou dans les cas où elles siègent à l'extrémité de l'intestin (ulcérations intestinales de l'entérite chronique, du cancer, de la fièvre typhoïde, de l'infection paludéenne), le sang arrive en telle abondance, sans avoir subi de phénomènes digestifs, qu'il garde sa couleur plus ou moins foncée, alors même qu'il est mélangé au flux diarrhéique; dans le cas de diarrhée sanguinolente, le sang forme souvent des stries rouges.

Le sang est toujours facile à reconnaître dans les fèces, soit par la simple coloration, soit à l'aide du microscope et du spectroscope.

Selles purulentes. — Les globules de pus accompagnent souvent ceux du sang dans les fèces; le pus apparaît en général à la suite d'ulcérations intestinales. Secrété en petites quantités, il forme des stries grisâtres, ou se trouve mélangé aux excréments d'une façon plus intime. Dans les cas exceptionnels d'ouverture dans l'intestin d'un abcès du foie, du péritoine, de la rate, de l'ovaire, etc., le pus peut être rejeté en quantité considérable, et alors à l'état presque pur.

Le pus est caractérisé par ses globules spéciaux que révèle le microscope, et par l'albumine qui les accompagne toujours en petite proportion.

Selles vertes des enfants. — On a vu que, chez les enfants encore au sein ou au biberon, les selles prenaient d'ordinaire une coloration vert émeraude pur, dans les cas de diarrhée.

Cette coloration a été attribuée au pigment biliaire transformé en biliverdine; mais, à la suite de l'observation, faite par divers auteurs, que les déjections vertes ne contiennent pas toujours de pigment biliaire (Golding-Bird), on a émis l'hypothèse que cette matière verdâtre est un produit de sécrétion de la muqueuse intestinale et l'analogue de mucus de même teinte qui coule dans certains cas de blennorrhagies ou de vaginites.

Il est démontré aujourd'hui qu'il existe deux sortes de diarrhées vertes infantiles, l'une vraiment *bilieuse* dont les produits, à réaction très acide, contiennent les sels et les pigments biliaires faciles à caractériser par leurs réactions habituelles; l'autre, d'origine *bacillaire* et contagieuse, due à la présence d'un pigment spécial sécrété par une bactérie (Damaschino et Clado) qui a pu être isolée et cultivée (Lesage).

Dans la diarrhée verte bacillaire, les selles sont souvent neutres, mais parfois faiblement acides; exemptes de produits biliaires, elles montrent au microscope la bactérie spéciale en quantité considérable. Cette bacterie ne se développe pas dans les milieux acidulés par les acides chlorhydrique, lactique et citrique; de là le traitement spécial par les acides et notamment l'acide lactique, préconisé par Hayem.

Selles à vibrions et bactéries. — La présence, dans les selles de certains états pathologiques, d'un nombre de bactéries beaucoup plus considérable qu'à l'état normal, a été signalée il y a déjà longtemps. Leuvenhœck en particulier avait observé cette augmentation dans les cas de diarrhée; mais les relations de cause à effet n'ont été établies que récemment.

On sait aujourd'hui qu'il est un certain nombre d'affections graves dues à des bactéries, où l'on rencontre le parasite en abondance dans l'intestin et dans les selles, qu'il y soit parvenu *primitivement*, comme dans le choléra, le choléra nostras, les affections dysentériques, ou qu'il soit venu *secondairement* du sang, après lésion intestinale, comme dans la fièvre typhoïde.

Choléra. — Le spirille du choléra, bacille virgule du choléra, découvert par Koch, se montre en très grande abondance dans le contenu intestinal et les selles des cholériques. Il se reconnaît facilement à sa forme courbée en arc, et aux caractères de ses cultures.

Dans certaines conditions, on peut, par contamination, déterminer le choléra chez le cobaye.

Choléra nostras. — Cette maladie paraît due à une forme voisine, le bacille virgule de Finckler et Prior, dont les caractères se rapprochent beaucoup de ceux du précédent, mais qui s'en distingue assez aisément par l'aspect de ses cultures et l'action presque nulle sur les cobayes.

Affections dysentériques. — La plupart des affections dysentériques semblent dues à des bactéries.

Chantemesse et Widal ont trouvé, dans plusieurs cas de dysenterie épidémique des pays chauds, un bacille spécial, dont les cultures déterminent, chez les cobayes, une irritation intestinale des plus vives.

Hayem et Lesage ont montré que la diarrhée verte contagieuse des enfants du premier âge est causée par un bacille qui sécrète un pigment vert spécial auquel est due la coloration caractéristique des selles.

Enfin, on doit certainement incriminer aussi une espèce très commune dans les matières fécales normales, très commune aussi dans les eaux de mauvaise qualité souillées par elles, le *Bacillus coli commune*, découvert par Escherich dans les selles d'enfants à la mamelle ou nourris avec du lait. Il est pathogène pour les lapins et les cobayes, chez lesquels il détermine une forte diarrhée, une vive irritation intestinale et dont il cause rapidement la mort.

A côté de lui, Escherich a encore trouvé, dans l'intestin de l'homme et des animaux nourris avec du lait, et surtout chez les nourrissons, le *bacillus lactis ærogenes*, dont les inoculations expérimentales donnent des résultats analogues à ceux dus au *Bacillus coli commune;* il accompagne d'ailleurs ce dernier dans les selles riziformes de la cholérine.

Fièvre typhoïde. — On peut considérer comme actuellement certain que cette affection épidémique est occasionnée par la pullulation, dans l'organisme, du bacille typhique, découvert par Eberth et étudié surtout, depuis, par Gaffky, Chantemesse et Widal.

Ce bacille est abondant dans tous les organes des typhiques, le foie, la rate et les ganglions mésentériques principalement. Il n'apparaîtrait dans le contenu intestinal, et par conséquent dans les fèces, que lorsque l'ulcération des plaques de Peyer lui permettrait le passage avec le sang des hémorrhagies locales.

Empoisonnements par des aliments altérés. — Les accidents sont causés par la pullulation, dans l'intestin, de bactéries diverses apportées par les aliments gâtés, ainsi que cela a été prouvé dans quelques cas.

Gartner, d'Iéna, dans un cas d'empoisonnement consécutif à l'ingestion d'aliments avariés, a isolé, des vomissements et des selles, une espèce particulière de bactérie pathogène pour le cobaye.

L'intoxication par les moules semblerait devoir être rapportée à une cause analogue.

Les bactéries contenues en nombre énorme dans l'intestin par suite de leur pullulation à l'abri de l'air, produisent des quantités relativement considérables de composés solubles toxiques de nature alcaloïdique (ptomaïnes, leucomaïnes), dont la résorption occasionne certains des symptômes habituels de ces intoxications spéciales : stupeur, paralysies, contractures, délire. En outre, par leur prolifération extrêmement abondante à la surface de l'intestin, les bactéries pathogènes occasionnent localement une irritation excessivement vive de l'organe, d'où résultent les vomissements, les coliques et la diarrhée parfois sanguinolente.

Selles avec ou sans bile. — Les fèces doivent leur coloration habituelle aux pigments biliaires plus ou moins modifiés. Ce qui le prouve, c'est que dans toutes les circonstances où l'arrivée de la bile dans l'intestin est entravée (*acholie*), les selles prennent une coloration gris-terreux spéciale; ainsi, dans l'ictère simple où la décoloration des matières fécales est plus ou moins forte suivant que l'absence de bile est plus ou moins complète. Quand elle est totale, les fèces d'un blanc grisâtre sont argileuses, sèches en raison de la diminution d'eau qui résulte du défaut de bile, et riches en matières grasses, parce que l'absorption de la graisse dans l'intestin est tombée au minimum; elles ne renferment point

de stercorine (cholestérine); l'odeur habituelle des excréments est remplacée par une odeur aigre et fétide, quelquefois nulle.

Dans la sclérose du foie, on peut trouver, dans une même selle, des portions grisâtres et argileuses et d'autres de couleur normale (Graves).

Dans la fièvre jaune, malgré l'ictère caractéristique, les selles ne sont jamais décolorées, ce qui prouve qu'une certaine proportion de la bile parvient encore dans l'intestin (Jaccoud).

Dans certains cas de diarrhée, spéciaux surtout aux pays chauds et consécutifs à une congestion de foie, il y a exagération de la sécrétion biliaire ou *polycholie*, d'où une augmentation dans la quantité des éléments biliaires des fèces qui prennent la coloration verdâtre de la biliverdine.

A la suite de l'usage de calomel à l'intérieur, les selles ont une coloration verte caractéristique qui a été rattachée à l'hypersécrétion biliaire provoquée par les mercuriaux (Fonssagrives). Il peut arriver que les selles émises sous l'influence du calomel soient orangées, et n'acquièrent leur coloration verte qu'au contact de l'air, ce qui concorderait avec une augmentation de la matière colorante biliaire qui se transforme ultérieurement en biliverdine.

3. — SELLES SPÉCIALES A CERTAINS ÉTATS PATHOLOGIQUES.

Selles diarrhéiques. — On donne le nom général de selles diarrhéiques aux excrétions qui n'ont pas la consistance habituelle et qui doivent, à une augmentation anormale de la proportion d'eau, une fluidité toute particulière.

a) Le flux diarrhéique peut être *stercoral*, et formé de matières fécales délayées et dissociées par les liquides de transsudation et d'hypersécrétion intestinale (entérite simple, deuxième période de la fièvre jaune, début du mal de Bright).

Chez les enfants, les selles prennent un aspect spécial, dû à la non digestion du lait. Elles sont formées d'un liquide acide, de couleur jaune ou jaune verdâtre, dans lequel nagent des flocons blancs de caséine coagulée; quelquefois on dirait du petit-lait. Le microscope décèle des débris amorphes, des globules gras, des éléments de champignons très abondants (Beduar); on y trouve du pigment biliaire, des acides gras en abondance, très peu de chlorure de sodium, ni albumine, ni sucre (catarrhe intestinal infantile à forme typhoïde).

b) *Les selles diarrhéiques séreuses* sont le résultat d'une transsudation aqueuse extrêmement abondante sur toute la surface de la muqueuse gastro-intestinale, et imputable à la paralysie généralisée des vaisseaux intestinaux. Caractérisées par une abondance extrême, ces selles sont liquides et *incolores* et renferment généralement de l'albumine (choléra nostras, choléra infantile, fièvre pernicieuse chalériforme).

Dans le mal de Bright, on observe quelquefois, au début ou après une diarrhée stercorale, un flux séreux constitué, d'après Treitz, par un liquide faiblement acide, neutre ou alcalin, contenant du carbonate d'ammoniaque qui provient de la décomposition de l'urée, et souvent aussi de l'albumine (Jaccoud).

c) On a vu précédemment les caractères de la diarrhée et des selles *muqueuses*.

d) Les selles *séro-muqueuses* qui tiennent des deux variétées précédentes, ont perdu également le caractère fécal. Elles sont demi-liquides ou liquides, constituées par une transsudation séreuse *teinte* en jaune ou en vert *par la bile*, et épaissies par les produits muqueux de la sécrétion glandulaire. On y trouve, avec des débris alimentaires non digérés, de l'épithélium, parfois des vibrions et des champignons, beaucoup de sel marin et de phosphate ammoniaco-magnésien, des traces à peine d'albumine. Elles sont d'autant moins colorées qu'elles sont plus abondantes; leur réaction est d'ordinaire alcaline, mais peut devenir acide et provoquer dès lors une sensation de brûlure de la région anale (catarrhe intestinal aigu, et à forme typhoïde chez l'adulte).

e) Quand, aux altérations fonctionnelles de l'intestin viennent se joindre des ulcérations, on trouve du sang mélangé aux divers liquides qui viennent d'être énumérés; de là alors les *diarrhées sanguinolentes* de la terminaison fatale de l'entérite chronique, du cancer de l'intestin, de la fièvre typhoïde, de l'infection paludéenne, le *flux muco-sanguinolent* de l'entérocolite qui accompagne la typhlite.

f) Il existe encore une autre forme de diarrhée qui se manifeste dans le catarrhe intestinal chronique sur lequel vient se greffer, plus tard, le catarrhe chronique de l'estomac. Les matières alimentaires ingérées arrivent dans l'intestin sans avoir pu être convenablement élaborées par l'estomac, irritent ses parois et sont presque aussitôt expulsées, de sorte qu'elles sont reconnaissables dans les selles; c'est la *diarrhée lientérique* ou *lientérie*.

Dans les cas de diarrhée, quand les selles se suivent rapidement, elles s'appauvrissent en matières solides; cependant le poids absolu de celles-ci est d'autant plus grand que l'excrétion est plus abondante, dans un laps de temps déterminé.

On ne trouverait pas de skatol dans les déjections diarrhéiques (Brieger).

Selles de typhiques. — Dans le premier septennaire, les fèces, de dures qu'elles étaient au début, deviennent demi-molles et ne sont plus moulées. Dès le commencement du second septennaire, les selles deviennent liquides, abondantes, d'une couleur jaune-ocre presque caractéristique. Elles ont une odeur très forte, sont pauvres en mucus, très alcalines, et se séparent, par le repos, en deux couches nettement distinctes : la supérieure liquide, renferme en dissolution beaucoup de sels ammoniacaux et des chlorures alcalins, des matières extractives provenant de la bile, de l'albumine, pas de skatol (Brieger) et, en suspension, des cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien, des épithéliums, des noyaux libres et de fines granulations graisseuses. La couche inférieure, plus consistante, contient, avec des éléments analogues, des concrétions molles, jaunâtres, constituées par un mélange de graisse, de matières albuminoïdes, de pigments et de sels calcaires (Simon, Zimmermann), à côté desquelles on trouve de nombreux micrococcus et vibrions (Rizopus nigricans, Penicillium crustacæum, Cercomonas intestinalis).

Selles de cholériques. — Aux deux formes du choléra, forme muqueuse et forme séreuse ou cholérine, correspondent des caractères différents des selles.

Dans le *choléra muqueux*, les selles sont muqueuses, liées (féculentes) et colorées par la bile.

Dans le *choléra séreux*, les selles sont dites *riziformes;* elles sont formées d'un liquide très aqueux, inodore, presque sans couleur, neutre ou alcalin au

tournesol, qui renferme en solution une quantité insignifiante d'albumine, une matière extractive colorée en rouge par l'acide nitrique (existe également dans le liquide séreux des typhiques), des traces de sels de potassium et d'urée, un peu de carbonate ammonique, de chlorure de sodium et de phosphate de soude. La proportion de chlorure de sodium peut cependant dépasser la somme totale des matières organiques.

La composition de ce liquide et sa pauvreté en éléments solides (1 à 2 p. 100) prouvent qu'il n'est pas constitué par du sérum en nature, mais simplement par de l'eau de transsudation qui entraîne à peine quelques sels (Zimmermann). Dans ce liquide nagent, en quantité variable (5 à 10 p. 100), les éléments spéciaux, flocons blanchâtres comparables à des grains de riz et formés d'amas épithéliaux, de jeunes cellules et de détritus amorphes.

La réaction alcaline du liquide paraît due à la transformation presque complète, en carbonate d'ammonium, de l'urée qui s'élimine par l'intestin chez les cholériques; la coloration légèrement ambrée, quelquefois un peu verdâtre, doit être attribuée aux pigments biliaires très dilués; car on trouve la vésicule pleine de bile, et l'on en constate la présence dans le duodéum.

Selles de dysentériques. — Au début, les selles sont fécales ou simplement catarrhales; puis elles prennent rapidement des caractères spéciaux, variables avec le stade de la lésion.

Le premier jour, les évacuations sont composées de mucosités visqueuses, blanchâtres, granuleuses ou punctiformes, nageant dans un liquide séreux peu abondant, ce qui lui donne l'aspect de *frai de grenouille;* les mucosités peuvent être enroulées en membranes et constituent la *dysenterie blanche.*

Au second ou au troisième jour, du sang en quantité variable et des débris d'épithéliums se mélangent au mucus, tandis que la sérosité diminue ou manque tout à fait; les matières prennent l'aspect de *framboises écrasées* (dysenterie rouge).

A partir du quatrième jusqu'au sixième jour, les selles deviennent inodores et renferment du pus, du sang et des *lambeaux membraneux* constitués par l'exsudat superficiel, plus rarement par la muqueuse elle-même, auquel cas les grains de frai disparaissent.

Au douzième ou quinzième jour, les fèces deviennent plus abondantes et plus liquides; elles sont constituées par des débris solides d'exsudats et de muqueuse, nageant dans un liquide séreux très fluide; elles ressemblent à de la *lavure de chair* et sont d'ordinaire très fétides.

Enfin, dans les pays chauds, surviennent quelquefois des *selles gangréneuses*, encore séreuses, mais colorées en brun ou en noir, et contenant de larges lambeaux ou de véritables cylindres de muqueuse mortifiée.

Le liquide des selles dysentériques est alcalin; il renferme une quantité notable d'albumine, et probablement de l'urée qui donne naissance à du carbonate d'ammoniaque et détermine secondairement la cristallisation du phosphate ammoniaco-magnésien.

IV. CONCRÉTIONS INTESTINALES. — ENTÉROLITHES.

1. — GÉNÉRALITÉS.

Les fèces peuvent contenir des concrétions de nature très diverse, qu'on isole en les malaxant sur un tamis audessous d'un filet d'eau. Leur volume varie depuis la grosseur d'une noix jusqu'à celle d'une graine de chènevis.

Les calculs intestinaux sont ordinairement sphériques ou ovales. Leur couleur varie du jaune clair au brun, en passant par toutes les teintes intermédiaires. Ils sont formés de couches concentriques groupées le plus souvent autour d'un noyau central constitué par un corps étranger, tel que : pépins ou noyaux de fruits, petits fragments d'os, arêtes de poissons, morceaux de silice, épingles, fibres ligneuses, caillots sanguins, conglomérat de graisse ou de sels.

2. — COMPOSITION DES CALCULS INTESTINAUX.

Ces concrétions peuvent être constituées :

1° Par des *matières fécales*, résidus alimentaires non digestibles, durs, faciles à écraser et à dissocier par l'eau, qui contiennent des masses de débris de cellules et de fibres végétales cimentées par du mucus intestinal.

2° Des *corps gras*, blancs, mous, fusibles, combustibles avec odeur de graisse brûlée, solubles dans l'éther et la potasse à l'ébullition, insolubles dans l'alcool.

3° Par de la *cholestérine;* dans ce cas, le calcul s'est formé d'abord dans la vésicule biliaire, d'où il est expulsé par le canal cholédoque, et arrive dans l'intestin au prix de violentes coliques; dès lors, et suivant la durée de son séjour dans le tube digestif, il peut s'entourer d'une couche plus ou moins épaisse de matières minérales (cholentérolithes de Jaccoud).

Dans un cas d'occlusion intestinale, une femme de cinquante ans rendit un calcul volumineux de 52 sur 32 millimètres, pesant 19^{gr},4 et formé de 94 p. 100 de cholestérine et de pigment biliaire et 6 p. 100 de phosphates de chaux et de magnésium; la coupe y révélait trois noyaux (Kœstlin).

On a trouvé, dans les selles d'un homme de soixante ans qui avait eu des accidents antérieurs, coliques et ictère, mais chez lequel tout était rentré dans le calme depuis quelque temps, un volumineux calcul biliaire dont la forme générale était celle d'un cône tronqué surmonté d'une calotte sphérique. Ce calcul pesait 24^{gr},5; son volume était de 21$^{cm^3}$,8; il mesurait 40 millimètres de hauteur totale et 35 à 36 millimètres de diamètre à la base. Il était formé en presque totalité de cholestérine avec traces de sels biliaires, de matières colorantes et de sels minéraux (Garnier).

Ces calculs présentent souvent, à la coupe, des zones alternativement blanches, de cholestérine, et colorées, de pigments biliaires; on les sépare au moyen de l'alcool, qui enlève la cholestérine et laisse la matière colorante insoluble.

La cholestérine, plus dure que la graisse, est infusible dans l'eau, insoluble

dans la potasse chaude, combustible avec flamme fuligineuse et inodore, soluble dans l'éther et dans l'alcool chaud.

4° Par des *phosphates terreux* et en particulier par du phosphate ammoniaco-magnésien; chez les chevaux ces calculs peuvent acquérir la grosseur d'une tête d'enfant, et portent le nom d'*hippolithes*. Ces phosphates ne brûlent pas sur une lame de platine (le phosphate ammoniaco-magnésien fond), se dissolvent dans les acides avec effervescence s'ils sont mélangés de carbonate, et la solution présente, dès lors, les réactions des phosphates acides.

5° Quelquefois, de véritables *amas de mucus* peuvent se mélanger aux excréments, sous la forme de nodosités, de cylindres ou de tubes que l'on pourrait prendre pour des fragments d'intestin ou de muqueuse. Ces fausses membranes gélatiniformes ne se gonflent pas dans l'eau; elles ne présentent pas d'organisation apparente au microscope (entérocolite inférieure chronique).

6° Certains *médicaments inertes*, tels que : poudre de charbon, craie, magnésie ou sous-nitrate de bismuth, ingérés à haute dose, tantôt peuvent former des amas particuliers et concrets, tantôt, à la suite d'un séjour prolongé dans les voies digestives, devenir le centre et le point d'appel de vraies concrétions intestinales.

7° Les concrétions fournies par le feutrage des barbes de grain d'avoine mélangé à des sels minéraux, concrétions *avénacées*, ne sont pas rares dans les classes pauvres où l'on mélange de l'avoine au pain (Munro). Paterson en décrit quinze émises par le même individu, en quatre mois, et pesant de 9gr,3 à 81 grammes.

On en connaît un qui pesait 6 onces, mesurait 6 pouces et avait été expulsé par un homme de cinquante-deux ans (Musée anatomique de Stockholm, 1885); elles sont fréquentes en Suède, en Norwège, en Écosse, en Irlande et en Bretagne. L'examen microscopique suffit pour en révéler la nature.

Il existe enfin une espèce de concrétion intestinale très rare, connue sous le nom de *bézoard oriental*, mais qui provient de certains ruminants d'Asie et d'Amérique. Elle est formée principalement d'acides lithofellique et lithobilique associés à du mucus.

Analyse de calculs intestinaux minéraux.

PRINCIPES CONTENUS DANS 100 PARTIES	HOMME				CHEVAL	
	THOMSON	CHILDREN	ROBIQUET	LASSAIGNE	SIMON	WURZER
Phosphate ammoniaco-magnésien	5	5	30	4	81,11	79,01
Phosphate de chaux	46	46			»	0,02
Sels solubles	»	25	»	1	1,50	1,01
Matière animale	25	4	8	21	1,00	4,43
Corps gras	»	»	60	74	»	0,98
Débris de plantes	24	20	»	»	0,58	»
Sable	»	»	»	»	0,60	»
Eau	»	»	»	»	15,19	13,59

3. — SABLES.

A côté des calculs proprement dits, on trouve quelquefois, dans les excréments, un véritable *sable intestinal*, formé de grains de 0,2 à 1 millimètre de diamètre, jaunâtres, d'aspect cristallin, plus denses que l'eau et très durs. Il est formé de particules siliceuses, encroûtées de matières organiques et de phosphate ammoniaco-magnésien; il semble provenir d'une alimentation trop exclusivement végétale, et, par suite, des matières incrustantes de la cellulose et des poussières siliceuses d'imprégnation (Laboulbène).

4. — FORMATION DES CALCULS INTESTINAUX.

A la suite d'inflammation de la muqueuse ou d'hémorrhagies intestinales, il se forme des coagulums fibrineux ou sanguins, mélangés de sels calcaires et de débris d'aliments qui, sous l'action du suc intestinal, perdent la majeure partie de leurs éléments solubles, et se réduisent aux éléments minéraux, avec un résidu plus ou moins abondant d'albumine coagulée; telles sont les concrétions fibrineuses étudiées par Dublanc et Davy.

Les concrétions formées de restes d'aliments, débris de cellules et fibres végétales se forment probablement par l'agglomération des parties réfractaires de la digestion au moyen de mucosités intestinales.

Les concrétions de matières grasses proviennent soit d'une surcharge alimentaire en principes gras, soit d'une anomalie dans la digestion intestinale des graisses. Elles s'agglomèrent par suite de leur plasticité spéciale et de leur ramollissement par la chaleur du corps.

Les calculs de nature minérale, formés de sels terreux avec un corps étranger quelconque comme noyau, sont dus, comme les concrétions alimentaires, à l'agglomération de sels terreux, devenus insolubles et non éliminés avec les fèces de chaque jour, par le mucus intestinal autour du noyau.

Quelquefois on rencontre, chez les ruminants, des concrétions spéciales formées par un feutrage de poils et auxquelles on a donné le nom d'*égagropiles*. Des cas analogues ont été signalés dans l'espèce humaine, surtout chez la femme, par Breschet, Russel, Inman et Best; les égagropiles étaient alors constitués par des amas de cheveux avalés en suite d'une dépravation inexplicable du goût; celui dont parle Russel pesait 4 livres 7 onces, et mesurait, dans ses trois dimensions, 12,5 et 4 pouces; il siégeait dans l'estomac dilaté d'une femme de trente-un ans qui mourut d'hématémèse.

Favorisés par l'atonie de l'intestin, la constipation habituelle et toutes les circonstances qui prolongent le séjour des matières dans l'intestin, les calculs intestinaux sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme, chez les personnes avancées en âge que chez les jeunes gens.

Ils sont cependant beaucoup plus rares dans l'espèce humaine que chez les carnivores et les herbivores, et surtout chez les ruminants.

CHAPITRE VII.

INTERVENTION DES BACTÉRIES DANS LA DIGESTION

Il paraît démontré aujourd'hui que toutes les cellules vivantes, de quelque nature qu'elles soient, animales ou végétales, qui veulent utiliser un principe nutritif non directement assimilable, doivent au préalable lui faire subir une de ces transformations digestives qui consistent essentiellement en un phénomène d'hydratation; elles effectuent cette transformation par l'intermédiaire d'un de ces principes que l'on range sous la dénomination de ferments solubles, diastases ou zymases.

Le ferment soluble, nécessaire dans chaque cas particulier, est sécrété par la cellule organisée intéressée à la réaction; et, bien que ces cellules soient de nature différente, les diastases produites présentent entre elles la plus grande analogie, quand la réaction finale aboutit au même résultat. Duclaux va même jusqu'à admettre une identité complète entre les ferments solubles sécrétés par les êtres supérieurs et ceux que l'on rencontre dans le monde des infiniment petits.

C'est en vertu de cette analogie que, au moment de la germination, les cellules élémentaires du grain d'orge et des diverses céréales fabriquent de toute pièce la diastase qui va leur permettre de s'assimiler l'amidon, après transformation préalable en principes solubles, dextrines et corps sucrés, au même titre que, chez l'homme et les animaux, les diastases salivaire et pancréatique agissent sur les aliments féculents.

Les êtres microscopiques manifestent leur vitalité de la même façon que les organismes supérieurs. Les travaux de Duclaux, sur les ferments de la caséine du genre *tyrothrix*, ont démontré que la liquéfaction des fromages, leur maturation, n'est qu'un phénomène de l'activité de ces ferments organisés; ces derniers, pour utiliser la caséine alimentaire, sécrètent d'abord une diastase qui fluidifie la matière albuminoïde coagulée et la transforme au préalable en peptone. Il est impossible d'imaginer une ressemblance plus grande des divers modes d'assimilation de la matière protéique chez les infiniment petits et chez l'homme ou les animaux supérieurs.

Toutes les substances que nous introduisons à un titre quelconque dans notre organisme, qu'elles soient solides, liquides ou gazeuses, que ce soit l'eau que nous buvons, l'air que nous respirons, les aliments solides que nous ingérons,

renferment, complètement développés ou à l'état de spores, des microbes ou bactéries. On trouve, en effet, des microbes, non seulement dans l'arbre respiratoire, mais surtout, et en quantité innombrable, dans le tube digestif, et cela depuis la bouche jusqu'à l'anus; et ce qui démontre d'une manière absolue qu'ils y ont pénétré avec les aliments, c'est qu'on n'en rencontre aucun dans le *méconium* du fœtus, et que les fermentations bactériennes ne commencent dans l'intestin du nouveau-né qu'après les premiers mouvements de déglutition.

Quelques esprits, et ils paraissent devenir plus nombreux à l'heure actuelle, ont dès lors pensé qu'il pourrait bien y avoir une corrélation entre la présence de ces bactéries dans le tube digestif et les actes de la digestion, et ont même voulu y voir une relation directe de cause à effet (1).

Cette opinion, d'abord timidement émise par Cl. Bernard, puis soutenue par Pasteur, par Duclaux, Vignal, etc., en France, a été également défendue en Allemagne, principalement par Nencki, Kühne et Nothnagel.

Cl. Bernard, le premier, a émis l'hypothèse que la saccharification de l'amidon par la salive pourrait être attribuée à un produit d'altération formé dans la bouche aux dépens d'un élément encore indéterminé de la salive, en d'autres termes que la ptyaline ne préexisterait pas dans la sécrétion des glandes salivaires.

Duclaux admettant de prime abord, avec Cl. Bernard, que les diverses sécrétions salivaires, prises isolément ou mélangées hors de la bouche, n'ont aucune action saccharifiante sur l'amidon, ce qui est d'ailleurs contraire à la réalité, Duclaux voit, dans les êtres microscopiques qui pullulent dans la salive et qu'on englobe sous la dénomination générique de *leptothrix buccalis*, une source de diastase suffisante pour qu'il soit inutile d'invoquer une sécrétion physiologique. Ajoutons que l'auteur se borne à reprendre l'hypothèse de Cl. Bernard, sans pouvoir citer, à l'appui de sa thèse, un seul fait probant.

Duclaux va plus loin encore : il n'admet pas de différence absolue entre les phénomènes de la digestion et ceux de la putréfaction. Si l'on étudie la façon dont les cellules des glandes qui déversent leur suc dans le tube digestif manifestent leur activité pendant l'acte de la digestion, on trouve que les sucs qu'elles sécrètent en abondance, à ce moment, renferment de grandes quantités de produits de déchets de la vie cellulaire, leucine, tyrosine et autres, de sorte que, de même que les bactéries du contenu intestinal sécrètent des diastases identiques ou analogues à celles que l'on trouve dans les sucs des glandes de la digestion, de même ces glandes déversent constamment dans l'intestin les produits de déchets qui résultent de leur fonctionnement et qui sont identiques à ceux que produisent les vibrions.

(1) C'est dans le même ordre d'idées qu'on a voulu attribuer l'action des eaux alcalines de Vichy, non plus aux éléments salins, mais aux micrococques et aux bâtonnets qu'elles renferment. Poncet a démontré (1889) que les eaux minérales du bassin de Vichy doivent être considérées comme absolument pures, et que les organismes microscopiques qu'elles peuvent contenir constituent une impureté apportée de l'extérieur et qu'il faut surveiller avec soin; c'est du reste l'opinion à laquelle s'était arrêtée, en 1888, Pazio, de Bologne, qui protestait déjà contre cette théorie nouvelle, absolument fausse, en vertu de laquelle la puissance digestive des microbes dans les eaux minérales alcalines remplacerait l'action chimique, étudiée et démontrée par Fouet, Desbrest, Petit, Prunelle, Villemin et tant d'autres.

Mais à part ce qui a trait à la diastase salivaire, dont il trouve peut-être l'origine dans les leptothrix de la bouche, l'auteur n'apporte, à l'appui de la théorie de l'intervention réelle des bactéries dans la transformation digestive des aliments, rien d'autre que l'ingénieuse observation qui précède. Il ne cite aucun fait d'expérience qui soit capable d'être mis en parallèle avec les résultats de l'action des sucs de l'estomac et de la glande pancréatique, qui suffisent à eux seuls pour assurer les modifications assimilatrices de nos trois espèces de principes alimentaires.

Il est cependant un point, d'une importance extrême dans l'alimentation des herbivores, sur lequel Duclaux s'est étendu avec juste raison. C'est celui qui est relatif à la digestion de la cellulose.

DIGESTION DE LA CELLULOSE.

I. — GÉNÉRALITÉS.

Nulle part dans le tube digestif, pas plus chez les animaux que chez l'homme, on n'a trouvé, malgré de nombreuses recherches, une diastase spéciale capable de transformer la cellulose en produits solubles et assimilables. Une telle diastase d'origine animale ou végétale reste encore à découvrir, et cependant la cellulose est digérée et assimilée dans des proportions considérables.

Le lapin nourri exclusivement avec des feuilles de rave digère 90 p. 100 de la cellulose ingérée, bien que l'animal ne possède pas de suc normal digestif de cette substance (Schumlevitsch).

Les oiseaux graminivores, et en particulier les pigeons, ne rejettent, dans leurs excréments, qu'une quantité de cellulose sensiblement inférieure à celle qu'ils ingèrent; ainsi deux pigeons nourris pendant dix jours, avec de l'orge perlé, n'ont rejeté que 8gr,5 sur 11gr,2 de cellulose ingérée (Duclaux).

Le mouton, le bœuf digèrent plus de la moitié de la cellulose ingérée (Henneberg, Stohmann).

Muntz a déterminé (1881), dans une longue série d'expériences sur le cheval, les proportions de cellulose saccharifiable par les acides étendus, et de cellulose brute, contenues dans les divers grains et fourrages, ainsi que les quantités de ces deux substances qui sont digérées sur 100 parties de chacune d'elles, alors qu'elles constituent une ration journalière combinée de façon à maintenir l'animal en bon état de santé (ration d'entretien). Voici les résultats obtenus :

Digestibilité de la cellulose dans divers aliments.

NATURE DES ALIMENTS	PROPORTION DIGÉRÉE DE	
	cellulose saccharifiable	cellulose brute
Maïs d'Amérique n° 1	86,9	82,8
Autre maïs d'Amérique	91,8	47,1
Avoine de Russie	75,1	72,6
Autre avoine de Russie	»	31,4
Féverolles de Bourgogne	93,7	83,0
Son de blé	94,9	77,6
Son de riz	»	84,9
Foin de Seine-et-Marne	87,5	81,2
Autre foin de Seine-et-Marne	»	63,7
Autre foin	»	67,2
Paille de blé	»	57,2
Autre paille de blé	»	66,4

Tous ces chiffres, qui n'ont d'ailleurs rien d'absolu, prouvent à l'évidence l'assimilation de la cellulose chez les herbivores.

Essayons maintenant d'approfondir la question, et de remonter de l'effet à la cause. Pour cela, étudions de près les transformations qu'éprouvent les grains entiers, soit dans la panse des ruminants, soit dans le jabot des oiseaux.

Après un certain temps de séjour, on trouve les grains fortement gonflés et ramollis, mais avec leur forme primitive; par la moindre pression, on en fait sortir une goutte laiteuse qui montre, sous le microscope, des matières amylacées intactes, avec la forme des cellules qu'elles remplissaient, mais débarrassées de leur enveloppe celluleuse, et nageant dans un liquide qui renferme constamment des quantités énormes d'une bactérie de même forme que le vibrion butyrique.

Il est évident que c'est à ces êtres microscopiques, dont la présence est constante dans le tube digestif des herbivores, que doit être attribuée la modification profonde que le grain a éprouvé dans sa texture. Sous leur influence, la cellulose s'est hydratée et transformée en dextrine et sucre qu'on retrouve dans les liquides de la panse; ces produits sont eux-mêmes modifiés en partie, et, par une fermentation de nature nouvelle, donnent naissance à de l'acide butyrique et aux gaz hydrogène et acide carbonique qui distendent l'organe.

On conçoit facilement le concours que prêtent ces organismes à la rumination, chez les herbivores, et à l'action du gésier, chez les oiseaux, pour la bonne utilisation des aliments. Par la dissolution de la cellulose, ils mettent à nu les grains d'amidon qui, débarrassés de leurs membranes d'enveloppe, se gonflent et s'imprègnent avec la plus grande facilité des sucs digestifs destinés à les saccharifier; en même temps les albumines végétales sont transformées par les sucs gastrique et pancréatique. Quant à la cellulose, elle continue, sous l'influence du vibrion spécial, sinon dans l'estomac, dont la réaction acide est nuisible à ses manifestations, mais dans l'intestin, à subir les transformations commencées dans la panse ou le gésier, sans que cependant toute la partie assimilable soit fatalement dissoute; car on peut trouver très loin dans l'intestin et presque à la partie inférieure, des cellules encore entières colorables en bleu par le mélange d'iode et d'acide sulfurique.

2. — FERMENT DE LA CELLULOSE.

Le ferment de la cellulose est le *bacillus amylobacter*, ferment anaérobie, très voisin, sinon identique au vibrion butyrique; entrevu par Mitscherlich (1850), il a été étudié, en 1865, par Trécul, qui lui a reconnu la propriété de se colorer en bleu au contact de l'iode, puis par Van Tieghem (1877-1879), qui en a étudié les propriétés caractéristiques.

Ensemencé dans un milieu convenable, il se reproduit très rapidement par sporulation, avec formation transitoire préalable, dans son protoplasma, d'amidon ou plus exactement d'une matière colorée en bleu ou en violet par l'iode; cet amidon est résorbé pendant la période reproductive, et disparaît complètement pour le moment où la spore est formée.

Le bacillus amylobacter se nourrit de cellulose; mais il préfère la glucose, la saccharose qu'il intervertit au préalable, de telle sorte que, introduit dans un mélange de glucose et de cellulose jeune (tranches de radis), il consomme d'abord

le sucre avant de s'attaquer au végétal qui se désagrège au contraire et se dissout très vite, si l'on remplace la solution sucrée par de l'eau pure.

Le vibrion se développerait également bien aux dépens des divers hydrates de carbone : dextrine, amidon, gomme de sucrerie, lactose, mannite, arabine, lichénine, glycérine, citrate, lactate et malate calciques.

3. — DIGESTIBILITÉ RELATIVE DE DIVERSES CELLULOSES.

De même que le bacillus amylobacter fait son choix entre le sucre et la cellulose, de même aussi il sait distinguer, entre elles, les diverses variétés de cellulose, et n'attaque même jamais celles qui ne lui conviennent pas.

Il résulte des beaux travaux de Van Tieghem que, à l'état embryonnaire seulement, toutes les membranes cellulaires, quelque épaisses qu'elles puissent être, sont également dissoutes par l'amylobacter; mais dès que le développement de la plante en a spécialisé les tissus, des différences profondes apparaissent. Pour donner une idée sommaire de ces transformations curieuses, nous empruntons à l'auteur cité les quelques détails qui suivent :

Dans les *plantes phanérogames aériennes*, ce qui est dissout, outre l'embryon, c'est l'albumen et les jeunes extrémités des tiges et des racines; le parenchyme séveux de l'écorce, de la moelle jeune, des feuilles, des fleurs et des fruits; les élements divers du bois mou, du liber mou, du cambium; le parenchyme de réserve des tubercules, rhizomes et bulbes.

Ce qui résiste, au contraire, c'est la cellulose restée pure dans ses diverses variétés, telles que fibres du liber, laticifères et moëlle des tiges âgées; c'est ensuite la cellulose dégénérée ou transformée, cutifiée (cuticule), subérifiée (liège, périderme, endoderme), ou lignifiée (fibres ou vaisseaux du bois, cellules scléreuses), ou enfin incrustée par minéralisation (membrane siliceuse ou calcaire des cellules).

Dans les *phanérogames aquatiques submergées*, on comprend que la résistance de la cellulose de tous les éléments de la tige et des feuilles à l'amylobacter soit une nécessité, une condition de leur existence.

Dans les *cryptogames*, le ferment dissout le parenchyme du rhizome des fougères et de la tige des prêles, et la cellulose du tissu de réserve des sclérotes des champignons; résiste, au contraire, celle du tissu de la plupart des champignons, des characées, des algues, des mousses, des sphaigres, des hépatiques, des lycopodes et des feuilles de fougère.

4. — PRODUITS DE LA FERMENTATION DE L'AMYLOBACTER.

Ce bacille, essentiellement anaérobie, procède à une fermentation avec production de gaz dont les termes sont l'acide carbonique et l'hydrogène qui se dégagent, et l'acide butyrique qui reste et doit être neutralisé, pour ne pas gêner le bacille, par une addition préalable de carbonate de chaux.

On voit ici la parité des produits de la fermentation de la cellulose et de la

fermentation butyrique des sucres, et l'on comprend dès lors que Van Tieghem ait voulu identifier les deux ferments *bacillus amylobacter* de Trécul, et *vibrion butyrique* de Pasteur.

Mais entre le point de départ, la cellulose insoluble et les termes ultimes dont il vient d'être question, il se forme des produits intermédiaires solubles qui sont assimilables par l'homme et les animaux ; ces produits intermédiaires sont la dextrine et surtout le sucre que l'on retrouve dans la panse des ruminants ou le gésier des oiseaux, après la dissolution de la membrane d'enveloppe du grain, et qui passent par exosmose dans le torrent circulatoire avant que le bacille n'ait le temps de les transformer en acides carbonique et butyrique.

La dissolution de la cellulose avec production de corps sucrés doit évidemment s'effectuer sous l'influence d'une diastase, bien que, comme l'objecte Van Tieghem, on ne trouve pas ce ferment dans le liquide sucré où l'on a fait vivre l'amylobacter, dont la diastase n'a pas cependant à s'user en produisant son effet.

Duclaux fait remarquer, à ce sujet, que toute cellule vivante ne sécrète pas constamment les diastases qu'elle peut produire ; qu'elle semble ne les former qu'au fur et à mesure de ses besoins, et que, par suite, la cellule d'amylobacter pourrait ne sécréter sa diastase de cellulose qu'au moment où elle commencerait à agir sur cette substance, c'est-à-dire juste au moment où le sucre a disparu. En d'autres termes, pour arriver à reconnaître la présence de cette diastase, il faudrait, comme l'a dit Berthelot, surprendre la cellule de l'amylobacter en son plein fonctionnement sur l'élément fermentescible dont on veut isoler la diastase correspondante.

L'intervention du bacillus amylobacter dans la digestion de la cellulose et son mode d'action sont démontrés par la nature des gaz qui remplissent la panse et la distendent quelquefois.

Rappeiner, qui a étudié cette question, a opéré comme l'avait fait Planer, pour les gaz intestinaux du chien. Il a soumis à l'analyse les gaz retirés des diverses parties du tube digestif et formés spontanément, et ceux qui provenaient de la fermentation, en vase clos, du contenu intestinal, à une température voisine de celle du corps humain. Voici les principaux résultats de l'auteur :

Gaz intestinaux de vaches nourries avec du foin.

ÉLÉMENTS	PANSE		INTESTIN GRÊLE (commencement)		GROS INTESTIN	
	1	2	1	2	1	2
Acide carbonique et hydrogène sulfuré	65,27	75,47	17,69	62,06	36,35	80,84
Hydrogène	0,19	0,07	3,96	37,64	2,29	»
Hydrogène protocarboné	30,55	23,27	49,15	0,41	35,21	17,25
Azote	3,99	1,31	29,96	»	23,14	1,97

Gaz intestinaux du cheval nourri avec du foin.

ÉLÉMENTS	INTESTIN GRÊLE (fin)		CŒCUM		COLON	
	1	2	1	2	1	2
Acide carbonique et hydrogène sulfuré	15,65	80,60	85,47	85,40	55,18	70.49
Hydrogène	24,06	15,65	2.33	0,50	1,69	»
Hydrogène protocarboné	»	0,09	11.16	13.40	32.73	26.08
Azote	59,62	3,66	0,90	1,20	9,99	3.43

Dans les deux tableaux qui précèdent, les numéros 1 représentent les gaz retirés directement du tube digestif, et les numéros 2 les gaz produits par la fermentation, en vase clos, du contenu de l'intestin.

Le parallélisme se montre nettement dans la composition des gaz naturels et des gaz de la fermentation artificielle, pour la panse chez la vache, pour le cœcum chez le cheval, c'est-à-dire dans les points où l'action des sucs normaux de la digestion étant très faible, permet aux ferments figurés de prendre le dessus et de se manifester dans leur maximum d'activité. Partout ailleurs on trouve les mêmes gaz, indice manifeste de l'activité de ces ferments, qu'on ne peut passer sous silence.

D'ailleurs Rappeiner, en faisant des essais de digestion artificielle de la cellulose avec des matières extraites de l'estomac, de l'intestin grêle et du cœcum d'un animal récemment tué, et divisées en trois parties, a vu que celle qui était directement mise en fermentation, à la température du corps, disparaissait rapidement avec dégagement de gaz des marais et d'acide carbonique, tandis que la seconde partie, traitée par un antiseptique, et la troisième, par l'ébullition, ne donnaient lieu à aucune réaction; ces résultats démontrent une fois de plus que l'intestin est bien le siège d'une fermentation artificielle de la cellulose.

5. — DIGESTION DE LA CELLULOSE CHEZ L'HOMME.

Bien que des expériences directes n'aient pas été faites sur la digestibilité de la cellulose chez l'homme, il est permis d'admettre, *a priori*, qu'elle se produit comme chez les animaux, et que celle que nous ingérons, crue ou cuite, dans les légumes alimentaires, doit être assimilée en grande partie, surtout après qu'elle a subi la cuisson.

D'ailleurs nous n'avons pas à notre disposition les variétés si nombreuses de cellulose que les herbivores trouvent à leur convenance, et nous ne consommons guère que les sortes très jeunes et très tendres, mais qui, par cela même, sont celles que préfère l'amylobacter. En outre, la quantité d'aliments crus que nous ingérons est, en général, très faible; ils ont d'ordinaire été lavés assez soigneusement à l'eau, et par conséquent privés de la majeure partie des germes dont ils étaient imprégnés. Ceux qui ont été cuits n'en renferment plus. Pour

toutes ces raisons, on conçoit que le bacille amylobacter ne soit pas aussi abondant chez l'homme que chez les animaux, et ne manifeste son activité qu'avec une bien moindre énergie, dans le tube intestinal humain. Mais cette conclusion ne doit pas être prise dans un sens trop absolu ; et Duclaux fait remarquer qu'il est des cas où la digestion de la cellulose, même sous des formes assez dures, peut devenir très active dans le tube digestif de l'homme, dont le contenu fourmille alors de bacilles caractéristiques.

MICROBES DU TUBE DIGESTIF DE L'HOMME.

A l'heure actuelle, on doit considérer comme normale la présence des microbes dans le tube digestif, surtout dans la partie où les sécrétions physiologiques alcalines donnent au milieu ambiant une réaction éminemment favorable au développement de la plupart des espèces.

C'est dans l'estomac qu'on en trouve le moins, ce qui tient à l'acidité du suc gastrique qui s'oppose à leur multiplication, et même, suivant certains auteurs, à leurs manifestations vitales ordinaires. Nous ne voyons pas, cependant, dans cette action antiseptique, une raison suffisante pour prétendre ramener toute la fonction physiologique du suc gastrique à cette seule action, comme le voudraient certains auteurs allemands.

Nature des microbes trouvés dans le tube digestif.

La nature des microbes que l'on a trouvés dans les diverses fractions du tube digestif paraît varier d'une partie à l'autre, comme on va le voir dans l'énumération des espèces reconnues. Ces microbes y sont introduits avec les ingesta ou proviennent de l'air extérieur qui les dépose sur les premières voies, d'où ils sont entraînés par la déglutition. Certaines espèces cependant n'ont jamais été trouvées ailleurs, dans la nature, et paraissent propres au tube digestif.

1° Bactéries de la salive.

La bouche offre un milieu très favorable aux espèces aérobies qui, outre des aliments abondants et constamment renouvelés, y trouvent une sécrétion alcaline; aussi se développent-elles, très nombreuses, surtout dans les interstices dentaires et les cavités pathologiques des dents où elles sont soustraites à toutes les actions mécaniques qui peuvent les entraîner; c'est évidemment à l'action des microbes de la bouche qu'on doit rapporter en grande partie le développement incessant des caries dentaires (Miller), qui constituent un véritable « nid où le ferment pullule en liberté, sans être dérangé par aucune action extérieure » (Duclaux), et la gingivite arthro-dentaire infectieuse (Galippe).

Les microbes de la salive ont été étudiés par Robin, Pasteur, Vulpian, Rupin, Miller, Rasmussen et surtout par Vignal (1886), qui a isolé de la salive, du tartre dentaire et de l'enduit lingual, dix-neuf espèces différentes, dont les principales sont les suivantes : *leptothrix buccalis*, *bacillus termo*, *bacillus subtilis* (du foin), *bacillus mesentericus vulgatus* (de la pomme de terre), *bacillus ulna*, *spirillum rugula*, *micrococcus pyogenes aureus* (des furoncles), *micrococcus pyogenes albus*, *micrococcus Pasteuri* (de la pneumonie fibrineuse), *bacillus salivarius septicus*, *bacillus amæba buccalis*, etc.

Les bactéries filamenteuses de la bouche, comprises habituellement, comme le fait remarquer Duclaux, sous la dénomination générique de *leptothrix*, paraissent jouer un rôle important dans le développement des tartres dentaires; leurs touffes, croissant à l'abri du rebord de la gencive, détermine autour du collet, peut-être par un dégagement d'acide carbonique, la précipitation des sels de

chaux de la salive qui se concrètent en une masse jaune brunâtre assez dure et quelquefois très épaisse, qui se détache des dents en fragments souvent assez étendus.

2° Bactéries de l'estomac.

On trouve naturellement, dans l'estomac, les bactéries de la bouche entraînées par les aliments et celles de l'intestin qui sont obligées de le traverser au moins primitivement; mais la réaction du milieu leur est en général nuisible, et beaucoup succombent même, au contact des acides libres du suc gastrique.

D'après Miller, pour que l'acide chlorhydrique du suc gastrique empêche les fermentations bactériennes dans l'estomac, il doit être dans la proportion minimum de 1,6 p. 1000. Aussi ces fermentations sont-elles fréquentes chez les nouveaux-nés, où cette proportion n'atteint que 0,6 ou 0,8 p. 1000 (van Puteren, 1888), en l'absence de soins hygiéniques de la bouche; mais dès qu'on nettoie sérieusement cette cavité, les liquides retirés de l'estomac au moyen du cathéter de Nélaton sont presque dépourvus de germes, bien que la digestion s'effectue normalement. Et Vinay, qui rapporte ces résultats, d'après van Puteren, ajoute, avec raison, qu'ils sont la preuve indiscutable que la présence des bactéries dans l'estomac n'est nullement nécessaire à la digestion.

Il est certains états pathologiques dont il a été parlé, dans lesquels la réaction du contenu ventriculaire devient neutre et même alcaline, condition favorable au premier chef au développement des bactéries qui deviennent dès lors extrêmement abondantes; c'est le cas de la *sarcine* de l'estomac, dont on trouve de grandes quantités dans le catarrhe stomacal chronique avec dilatation permanente de l'organe.

3° Bactéries de l'intestin.

C'est sans contredit dans l'intestin que les bactéries sont les plus nombreuses; elles y pullulent grâce au milieu dont l'alcalinité leur est éminemment favorable, et apparaissent dans les matières fécales où l'on a pu les étudier le plus facilement.

Cependant l'examen du mucus intestinal a permis à Babès de reconnaître cinq espèces de bactéries. Nous avons vu que Bienstock (1883) a isolé, des excréments, cinq espèces de bacilles, dont un surtout, le *bacillus albuminis*, est un agent des plus énergiques de la décomposition des matières albuminoïdes. On y a trouvé encore le *bacillus cavicida*, cause de la fermentation propionique des sucres (Brieger), le *bacillus coli commune* et le *bacillus lactis œrogenes*, fréquents surtout dans les selles des enfants (et des adultes) nourris avec du lait (Escherich, 1885), enfin le *bacillus amylobacter*.

Vignal a repris la question en 1887, et a isolé, des fèces, dix espèces dont deux seulement bien déterminées, *bacillus coli commune* et *bacillus mesentericus vulgatus*. L'auteur évalue le nombre de ces microorganismes à plus de 20 millions par décigramme de matières fécales.

Rôle des bactéries dans la digestion.

Étant admis que les microbes, de même que les êtres supérieurs, sécrètent des diastases digestives, il serait intéressant d'établir quelle est, dans la digestion

normale, chez l'homme, la part qui doit être attribuée à l'action spéciale de ces microbes ou plutôt de leurs diastases; question bien difficile à résoudre actuellement, faute d'expériences suffisamment précises dont on conçoit d'ailleurs l'extrême difficulté, sauf en ce qui concerne la digestion de la cellulose par le bacille amylobacter.

On a vu que Jeannerot attribuait la digestion pancréatique à des bactéries anaérobies qui préexisteraient, suivant lui, dans le tissu pancréatique absolument frais, tandis que Béchamp fait intervenir les microzymas de la glande.

Il faut arriver à Duclaux (1882) pour voir les premières tentatives de démonstration de l'action digestive des bactéries. L'auteur ensemençait un bol alimentaire stérilisé avec quelques gouttes de suc intestinal et l'abandonnait à lui-même en vase clos, pendant trois jours, durée habituelle du séjour des aliments dans l'intestin, suivant lui. Malgré l'absence des diastases des sucs digestifs et l'impossibilité de la résorption par osmose des premiers produits, Duclaux a observé que la quantité totale de matière dissoute, à l'étuve, dépassait toujours la moitié de celle qui se dissolvait dans la digestion normale; il en a conclu que l'action des ferments figurés, dans l'intestin, est au moins comparable en puissance à celle des sucs digestifs normaux.

Miller (1886) a démontré indirectement l'intervention réelle des bactéries, dans la digestion, par la production abondante de gaz qu'elles provoquent au contact des hydrates de carbone, alors que l'alimentation de viande, œufs, poissons, fromage, laitue, épinards, n'en donne presque pas.

Enfin, en dernier lieu, Vidal a étudié (1887) l'action spéciale des microorganismes de la bouche et des matières fécales sur les diverses substances alimentaires; il a trouvé que 7 dissolvent l'albumine; 5 la gonflent ou la rendent transparente; 8 dissolvent le gluten; 4 transforment l'amidon et s'en nourrissent; 9 coagulent le lait; 6 dissolvent la caséine; 24 transforment la lactose en acide lactique; 11 intervertissent le sucre et 10 font fermenter la glucose alcooliquement. L'auteur conclut, de ses recherches, que les bactéries du tube digestif contribuent certainement, mais dans une mesure absolument indéterminée, à la transformation des matières alimentaires.

Ajoutons encore, pour terminer, que l'absence des fermentations intestinales pendant la vie fœtale et leur peu d'intensité dans les premiers jours qui suivent la naissance, démontrent, une fois de plus, l'action des microorganismes introduits avec l'alimentation.

Ainsi donc, pour résumer la question, si l'on ne peut nier l'intervention des bactéries dans la digestion, il est encore impossible, dans l'état actuel de la science, de se rendre compte, même approximativement, de l'importance de cette intervention, sauf en ce qui concerne la digestion de la cellulose par le bacille de Trécul.

Ils nous semblent donc aller un peu vite en besogne, ceux qui, se confinant dans un exclusivisme non justifié, veulent, sinon nier l'action des sécrétions normales du tube digestif, ce qu'ils n'osent encore, du moins attribuer le rôle principal aux microbes étrangers introduits et entraînés par nos aliments.

CHAPITRE VIII.

TRANSFORMATION CHIMIQUE DES ALIMENTS
ET ABSORPTION DANS LE TUBE DIGESTIF.

Nous avons étudié successivement, et d'une façon très détaillée pour chaque sécrétion, les modifications que la salive, le suc gastrique, la bile, le suc pancréatique et le suc intestinal font éprouver aux substances alimentaires.

Dans ce dernier chapitre de la digestion, nous allons tout d'abord, inversement, mais d'une façon succincte, passer en revue les transformations des diverses espèces de principes alimentaires sous l'influence des sucs digestifs, et les parties du tube digestif où se produisent ces modifications; nous insisterons ensuite sur le mode et le lieu d'absorption des produits de la digestion, que nous étudierons en suivant l'ordre naturel des diverses sections du tube digestif.

Nous commencerons par l'étude des modifications digestives : 1° des matières albuminoïdes, 2° des hydrocarbonés, 3° des corps gras, 4° enfin des sels.

I. TRANSFORMATIONS CHIMIQUES DES ALIMENTS DANS LE TUBE DIGESTIF.

1° MATIÈRES ALBUMINOÏDES.

Lieux et modes de digestion des matières protéiques.

Les matières albuminoïdes sont transformées en produits solubles et assimilables : *a*) dans l'estomac, sous l'influence du suc gastrique; — *b*) dans l'intestin grêle, sous l'influence du suc pancréatique. Le terme ultime, dans les deux cas, est le même : c'est la *peptone*.

1° Digestion stomacale.

La digestion dans l'estomac est intermittente chez l'homme et la plupart des animaux, et commence dès l'arrivée, dans le ventricule, du premier bol alimentaire résultant de la mastication des aliments dans la bouche; à ce moment la sécrétion du suc gastrique véritable commence et se poursuit pendant toute la durée du séjour de la masse alimentaire.

Les matières albuminoïdes diverses subissent des modifications physiques variables de l'une à l'autre; mais en somme, on peut résumer les transformations qu'elles éprouvent dans leurs propriétés essentielles en disant qu'elles donnent d'abord de la syntonine ou acide-albumine, sous l'influence spéciale de l'acidité du suc gastrique, puis finalement des peptones.

Cette transformation ne fait que commencer dans l'estomac et devient très active dans l'intestin. Et, tandis qu'autrefois on attribuait le rôle le plus important au suc gastrique, on tend aujourd'hui à adopter, d'une manière générale, l'idée de la prépondérance de l'action du suc pancréatique. On a même été jusqu'à refuser, à l'estomac, une action autre qu'une intervention d'ordre physique, action mécanique de porphyrisation et de dissolution (Leven), en se basant notamment sur les expériences d'Ogata qui a montré que les aliments de nature albuminoïde, introduits directement dans l'intestin par une fistule pylorique, chez des chiens, de façon à éviter absolument l'intervention de l'estomac, n'en étaient pas moins bien digérés et assimilés.

D'autres ne veulent plus voir dans l'estomac qu'un organe de stérilisation des aliments, et invoquent, à l'appui de leur opinion, l'action nocive qu'exerce l'acidité du suc gastrique sur les bactéries et leurs germes.

On a vu ce qu'il faut penser de cette dernière théorie qui n'explique en rien la pénétration et la pullulation si énergiques de ces organismes dans l'intestin grêle.

2° Digestion intestinale.

Après son passage à travers le pylore, le chyme stomacal, à réaction acide, se mélange peu à peu à la bile et au suc pancréatique, et perd en général son acidité vers la fin du duodénum; Beaunis l'a cependant maintes fois trouvé encore acide beaucoup plus bas.

Au premier moment du contact de la bile, les matières albuminoïdes non peptonifiées du chyme de l'estomac sont entraînées avec le précipité des acides biliaires et du mucus déterminé par les acides des matières stomacales; mais elles se redissolvent rapidement dans l'excès de bile et dans le liquide pancréatique, et subissent dès lors les transformations spéciales au nouveau milieu.

On a vu que, dans la première phase qui constitue d'ailleurs la seule véritable fermentation pancréatique, les matières protéiques, après avoir passé par l'état intermédiaire d'albuminate alcalin, donnent encore finalement des peptones.

Les matières collagènes donnent naissance, dans les mêmes conditions, à des peptones spéciales, peptones de gélatine, qui ne se prennent plus en gelée par le refroidissement.

La majeure partie des peptones est résorbée sur place; mais une certaine proportion subit une modification profonde, sous l'influence des bactéries si abondantes dans l'intestin; et, dès lors, on voit se succéder les deux phases secondaires de la digestion intestinale, c'est-à-dire tout d'abord le dédoublement de la molécule de peptone avec production de leucine, de tyrosine et de corps amidés, puis, à un état plus avancé qui constitue une véritable putréfaction intestinale, la formation de composés nombreux, pour la plupart odorants, parmi lesquels l'acide phénique, l'acide benzoïque, des acides amidés, l'indol, le skatol, etc.

2° MATIÈRES HYDROCARBONÉES.

Les matières hydrocarbonées ou, d'une façon générale, ternaires qui entrent dans l'alimentation sont assez nombreuses; elles peuvent être subdivisées en *hydrates de carbone* vrais, solubles (glucoses et saccharoses) ou insolubles (matières cellulosiques et amylacées) auxquels on peut rattacher les substances gommeuses et les matières pectiques, et en *produits solubles à fonction acide ou alcoolique* appartenant tous à la série grasse, tels que l'acide acétique et ses homologues, les acides végétaux divers, succinique, oxalique, malique, tartrique, citrique, etc ; les alcools, alcool éthylique et glycérine principalement.

La seconde classe, qui ne comprend que des composés solubles à fonction acide ou alcoolique, n'éprouve de la part des sucs digestifs que des modifications qui portent sur leur réaction; c'est ainsi que les acides neutralisent une partie de l'alcali de la salive, du suc pancréatique et de la bile. Il en est autrement des hydrates de carbone, et surtout des variétés insolubles qui sont profondément modifiées par les diverses sécrétions et par d'autres agents, comme nous allons le voir en étudiant les plus importants d'entre eux au point de vue alimentaire, c'est-à-dire les corps amylacés et les matières cellulosiques.

A. Lieux et modes de digestion des corps amylacés.

De même que les matières albuminoïdes, les corps amylacés sont modifiés dans le sens de leur digestion en deux endroits bien distincts du tube digestif, et sous l'influence de deux sécrétions différentes : *a*) dans la bouche, sous l'influence de la ptyaline de la salive, et *b*) dans l'intestin grêle, au contact du suc pancréatique.

1° Digestion buccale.

Les aliments introduits dans la bouche sont triturés par la mastication et mélangés plus ou moins intimement avec la salive; leurs éléments désagrégés disparaissent dans la masse totale du bol alimentaire qui subit des modifications portant, à la fois, sur les matières solubles qui se dissolvent simplement, et sur les matières amylacées qui commencent à être saccharifiées.

Cette saccharification, plus facile et plus rapide pour les variétés cuites que pour l'amidon cru, ne fait cependant que commencer, à cause du court séjour des aliments dans la cavité buccale; elle est interrompue quand le bol alimentaire dégluti arrive dans l'estomac dont la sécrétion acide diminue, puis annihile momentanément l'action de la ptyaline. Mais celle-ci reprend toute son activité quand la masse qui est le résultat de la digestion stomacale, le chyme, après avoir franchi le pylore, se mélange aux diverses sécrétions alcalines de l'intestin.

Quelques physiologistes, Brown-Séquard, Richet, Grunewald, Schrœder entre autres, admettent que la saccharification de l'amidon par la salive continue pendant toute la durée du séjour des aliments dans l'estomac, mais seulement avec une intensité plus faible que si le milieu n'était pas acide.

2° Digestion intestinale.

C'est encore à l'intervention du suc pancréatique qu'est due la saccharification des substances amylacées dans l'intestin grêle; on peut même dire que le rôle de la diastase pancréatique est prépondérant dans cette digestion spéciale, bien qu'on ne doive pas oublier que, à côté d'elle et parallèlement, doit intervenir aussi la ptyaline qui a traversé l'estomac avec les aliments.

Rappelons que Paladino a attribué une action saccharifiante spéciale sur l'avoine au suc du gros intestin, chez les grands herbivores.

Les produits de la digestion des amylacés, par la salive et par le suc pancréatique, sont de même nature; c'est un mélange soluble et dialysable de dextrines, de maltose et de glucose, ces deux derniers constituant des sucres de formules $C^{12}H^{22}O^{11}$ et $C^{6}H^{12}O^{6}$, tous deux réducteurs des solutions cupro-potassiques.

La matière glycogène éprouve la même transformation.

B. Lieux et modes de digestion de la cellulose.

On a vu que l'expérience démontre le rôle important que joue la cellulose dans l'alimentation des animaux et surtout des herbivores. La cellulose, sous ses diverses formes, disparaît digérée en partie, bien que nulle part on ne trouve, dans le tube digestif, de sécrétion glandulaire capable de la dissoudre.

On a été obligé, pour expliquer la digestion de la cellulose, de recourir à l'intervention d'un ferment figuré, le *bacillus amylobacter*, qui s'assimile les éléments de la cellulose après l'avoir transformée encore, au préalable, par hydratation, et probablement aussi au moyen d'une sécrétion diastasique propre, en substances sucrées solubles et réductrices. C'est, nous l'avons dit, le seul cas bien démontré de l'action efficace des microbes dans les divers actes chimiques de la digestion.

La digestion de la cellulose par le bacille amylobacter atteignant son maximum d'activité dans un milieu alcalin, c'est encore dans l'intestin grêle qu'elle doit avoir son siège principal.

Dans certains cas, une partie de la cellulose subit, dans l'intestin des herbivores, une fermentation vaseuse de nature accessoire relativement à la digestion de l'hydrate de carbone, mais qui donne lieu à un dégagement de gaz carbonique et de gaz des marais, et qui paraît également attribuable à la présence d'un microbe du foin qui a été étudié par Tappeiner (1881).

C. Lieux et modes de digestion des corps sucrés.

Les principes sucrés immédiatement solubles sont, tout d'abord, dissous par les divers liquides qu'ils rencontrent dans le tube digestif, salive, suc gastrique, etc. Quelques-uns restent sous leur forme primitive et sont absorbés en nature : tels sont la glucose, la galactose, la lévulose; tandis que les autres, et en particulier les saccharoses, paraissent être modifiés au préalable, mais

toujours dans le sens de l'hydratation qui constitue l'action chimique fondamentale des diverses transformations digestives de nos aliments.

Ainsi, la saccharose vraie ou sucre de canne est intervertie et dédoublée en glucose et lévulose, non seulement par le ferment inversif de l'intestin (Cl. Bernard), mais déjà dans l'estomac, au contact des acides qu'elle y rencontre (Duclaux).

Les modifications qu'éprouve le sucre de lait ou lactose ne sont pas encore déterminées nettement. On admet généralement qu'elle se transforme en glucose; et il est fort vraisemblable qu'elle se dédouble encore, par une hydratation analogue à celle du sucre de canne, en glucose et galactose.

On ne sait rien de précis sur le mode d'absorption de la maltose, saccharose spéciale produite par la saccharification diastasique des matières amylacées. Il résulterait des expériences de Brown et Héron, que la maltose serait transformée en glucose au contact de l'extrait aqueux de la muqueuse de l'intestin; les auteurs attribuent cette action hydratante aux plaques de Peyer, et non pas aux glandes de Lieberkühn.

Les expériences faites au laboratoire de Voit, à Munich, ont montré que les matières gommeuses et mucilagineuses sont également transformées en partie, sous l'influence des diastases, en matières sucrées.

Dans la digestion des hydrocarbonés, il se produit une phase secondaire analogue à celle que nous avons vu suivre la peptonification pancréatique de l'albumine dans l'intestin; une partie des matières sucrées non absorbées subit, sous l'influence des ferments introduits de l'extérieur, les fermentations lactique et butyrique, celle-ci accompagnée d'un dégagement de gaz carbonique et hydrogène.

Quelques auteurs admettent même que, dans certains cas, la glucose peut éprouver, dans le tube digestif, une fermentation alcoolique qui expliquerait l'ivresse des individus qui boivent du moût de raisin à peine fermenté. Il nous semble que cette action doit plutôt être attribuée à l'acide carbonique dont le moût se trouve sursaturé à ce moment; en tout cas, le fait mériterait d'être vérifié et expliqué.

3° CORPS GRAS

Lieux et modes de digestion des corps gras.

Les corps gras constituent, avec les hydrocarbonés, les aliments calorifiques de l'organisme animal. Mélangés dans la bouche avec les autres principes alimentaires, pendant la mastication, ils traversent l'estomac sans y éprouver autre chose qu'une fusion due à la température du ventricule.

Cependant Klemperer et Schemlen ont voulu attribuer une certaine action saponifiante au suc gastrique, en se basant sur des expériences desquelles il résulterait que, dans l'estomac du chien, l'oléïne donne de 1,2 à 3 p. 100 d'acide oléique libre, tandis que les bactéries du contenu stomacal n'en donnent au maximum que 0,5 p. 100.

C'est l'intestin qui paraît être le siège exclusif de la digestion des corps gras. Cette digestion est sous l'influence directe de la bile et de suc pancréatique.

1° Digestion biliaire des graisses.

L'action de la bile est démontrée par l'expérience suivante; tandis que les chylifères du chat sont gorgés, au moment de la digestion, d'un suc laiteux dans lequel le microscope révèle la présence de nombreuses gouttelettes de graisses émulsionnées, il renferme un liquide incolore quand on a lié au préalable le canal cholédoque, de façon à empêcher l'afflux de la bile dans l'intestin (Bidder et Schmidt).

Cette expérience a été confirmée par les observations de Blondlot sur le résultat de la fistule biliaire chez le chien, puis par Tiedemann et Gmelin, par Lenz qui a trouvé qu'à la suite d'une fistule biliaire, une proportion de 47 à 63 p. 100 de la graisse ingérée se retrouve dans les excréments, puis par Rœhmann, et enfin par Voit qui a observé qu'alors que les fèces ne contenaient que 1 p. 100 de la graisse ingérée sans exagération de proportion, dans les conditions physiologiques, elles en renferment 60 p. 100 à la suite d'une fistule biliaire.

2° Digestion pancréatique des corps gras.

Le rôle du suc pancréatique dans la digestion des graisses est aussi facilement démontré. Rappelons le fait d'observation, dû à Cl. Bernard, que les chylifères sont gorgés de graisses au moment de la digestion, mais seulement au-dessous de l'orifice du canal de Wirsung, c'est-à-dire près du pylore chez le chien, et à 35 centimètres seulement en dessous chez les lapins. D'ailleurs la destruction du pancréas, par l'injection d'un corps gras huileux dans le tissu de la glande, est suivie du passage presque intégral des corps gras dans les excréments.

Ces exemples et bien d'autres expériences plus récentes qui ont été rapportées en temps et lieu, démontrent nettement le rôle prépondérant de la bile et du suc pancréatique dans la digestion des corps gras.

Bien plus, les résultats de la fistule cholécysto-intestinale de Dastre montrent que les chylifères restent sensiblement transparents entre l'estomac et le nouveau débouché de la bile créé artificiellement à $0^m,50$, $0^m,60$ et même 1 mètre au-dessous de l'orifice primitif oblitéré du canal cholédoque, c'est-à-dire que les graisses ne sont pas absorbées en quantité sensible sur tout le parcours où le suc pancréatique agit seul. Ils sont au contraire gorgés d'un suc laiteux à quelques centimètres au-dessous de la fistule, ce qui semble démontrer la nécessité du *mélange préalable de la bile et du suc pancréatique* pour produire l'émulsion des graisses et leur absorption ultérieure.

3° Mécanisme de la digestion intestinale des corps gras.

Il est difficile de se rendre compte du mécanisme de digestion des corps gras et de connaître la nature intime du phénomène qui constitue cette transformation préalable nécessaire à leur absorption.

On a fait intervenir, pour la bile, une action d'imbibition spéciale des cellules épithéliales de l'intestin qui favoriserait l'absorption des graisses, en se basant sur l'endosmose plus rapide d'une émulsion graisseuse à travers une membrane imprégnée de bile qu'au travers de la même membrane simplement mouillée avec de l'eau. On a invoqué encore une augmentation de l'affinité capillaire des

chylifères pour les graisses qui peut se démontrer au laboratoire, à l'aide de tubes de verre très fins mouillés avec de l'eau ou avec de la bile. Tout cela ne dit rien de l'action réelle de la bile sur les graisses; nous savons seulement qu'un mélange de bile et d'un corps gras liquide donne une émulsion momentanée, sans saponification sensible, par suite de l'alcalinité du liquide.

Quant au suc pancréatique qui est fortement alcalin et paraît contenir de la soude libre, on a invoqué franchement une dissolution des graisses par saponification. Cette idée a d'abord été émise par Cl. Bernard qui a attribué cette saponification à une hydratation analogue à celle qui fait la base de la saccharification de l'amidon, produite par conséquent par une diastase spéciale. On a vu que cette diastase saponifiante, malgré les recherches de Defresne, Paschutin, etc., n'est rien moins que démontrée, quant à son existence dans le pancréas.

Quoiqu'il en soit, on invoque, à l'appui de cette théorie, les expériences de Cl. Bernard et de Berthelot : un mélange de graisse neutre ou alcaline et de suc pancréatique devient peu à peu acide et colore alors le tournesol en rouge (Cl. Bernard); d'autre part, le mélange de quelques décigrammes de monobutyrine avec 20 grammes de suc pancréatique, abandonné à 40 degrés, pendant vingt-quatre heures, donne naissance, après ce temps, à un peu d'acide butyrique et de glycérine qui se sont séparés (Berthelot).

Malheureusement pour elle, les objections sont nombreuses et non moins probantes à l'encontre de la théorie de la saponification.

Tout d'abord cette saponification, que l'on ne peut nier, est extrêmement faible; pour quelques décigrammes de graisse, il faut faire intervenir une dose relativement énorme de suc pancréatique, riche en bactéries; ce suc devient le siège d'une fermentation putride extrêmement rapide qui compte, parmi ses produits, des composés acides, et en particulier de l'acide butyrique formé aux dépens des éléments protéiques (Duclaux).

En second lieu, on ne trouve que des graisses neutres dans l'intestin du fœtus qui ne contient pas encore les microbes de la putréfaction (Hoppe-Seyler).

Enfin l'examen microscopique des chylifères au moment de la digestion y révèle de nombreux granules de graisse émulsionnée, tandis que la recherche chimique des acides gras et de la glycérine libres ne donne que des résultats négatifs (Cl. Bernard). Il convient d'ajouter immédiatement, ce qui détruit d'ailleurs le dernier argument, que l'on ne trouve que des graisses neutres dans les chylifères, même après l'introduction exclusive, dans l'intestin, d'un mélange de savon et de glycérine (Perewoznikoff).

Ainsi donc, en résumé, l'action digestive des liquides de l'intestin, et en particulier du suc pancréatique, à l'égard des graisses, ne paraît pas consister en un phénomène de dédoublement avec production de savon et de glycérine solubles; et l'on ne doit considérer la petite quantité de ces éléments que l'on peut extraire du contenu de l'intestin que comme le résultat d'un phénomème accessoire et complètement étranger à la digestion des graisses. S'il n'y a pas là saponification, il y a émulsion des graisses, ainsi que l'avait montré le premier Cl. Bernard, mais en attribuant cette action émulsive à un ferment particulier resté inconnu.

Pour expliquer l'émulsion de liquides non miscibles ni solubles l'un dans

l'autre, Duclaux fait remarquer qu'il faut et qu'il suffit que « les tensions superficielles des deux liquides soient égales ou voisines. » C'est le cas du suc pancréatique et des graisses; il est donc inutile d'invoquer l'existence d'un ferment pour expliquer l'émulsion des liquides. D'ailleurs cette émulsion se produit instantanément, tandis que l'action des ferments et des diastases est toujours lente; elle se produit même à la température à laquelle la plupart des diastases ont leur activité paralysée, sinon détruite.

4° Théorie de la gomme animale de Landwehr.

Landwehr a donné, en 1885, une théorie nouvelle de l'émulsion des corps gras dans l'intestin.

Partant de ce point que, par l'ébullition prolongée avec les acides étendus, la mucine fournit une matière réductrice de la liqueur de Fehling et se rapprochant des corps sucrés, l'auteur a recherché et réussi à extraire, de la mucine des glandes sous-maxillaires, un hydrate de carbone, dont la solution n'est pas opalescente, ce qui le distingue du glycogène, ne prend pas de coloration particulière au contact de l'iode, et donne, par l'ébullition avec les acides dilués, un sucre fermentescible. Il donne à cet hydrate de carbone, dont la composition répondrait, après dessication à 120 degrés, à la formule $C^6H^{10}O^5$, le nom de *gomme animale*.

La gomme animale existerait également dans le mucus de l'estomac, dans le suc pancréatique, c'est-à-dire dans les liquides jouissant de propriétés émulsionnantes, mais aussi dans les liquides en état d'émulsion, tels que le lait et les liquides chyleux.

Toujours d'après Landwehr, la mucine de la bile, traitée par les acides, ne donne pas de matière réductrice, bien que la mucine que l'on trouve dans les glandes mucipares des canalicules biliaires soit la mucine ordinaire, identique à celle de toutes les glandes connues. L'auteur prétend que la mucine ordinaire perd ses propriétés dès qu'elle subit le contact de la bile; les acides biliaires lui font éprouver une décomposition de laquelle résulte, d'une part, la mise en liberté de la gomme animale qui se porte sur les corps gras à émulsionner, et, d'autre part, un résidu moléculaire de nature protéique, dont la combinaison avec ces acides biliaires constitue la *mucine spéciale* de la bile qui ne donne plus de matière réductrice, parce qu'elle a perdu son élément hydrocarboné.

La conclusion naturelle de cette théorie est que l'émulsion des graisses dans la digestion intestinale est due aussi bien au suc pancréatique qu'à la bile; tous deux interviennent par la gomme animale qu'ils renferment, et à laquelle vient ajouter son action celle qui provient de la mucine de la salive, des glandes à mucus de l'estomac, de la muqueuse intestinale, mucine qui est décomposée primitivement par le contact de la bile dans l'intestin grêle.

Sans s'élever en adversaire contre la théorie de Landwehr, Munk fait cependant observer qu'elle est trop absolue dans ses conclusions et a le tort de rapporter tout à elle.

4° SELS.

Lieux et modes de digestion des sels.

Les sels qui se trouvent dans nos divers aliments solides ou liquides, ceux qu'on y ajoute dans la préparation qu'on leur fait subir au préalable, ceux enfin qu'on introduit dans l'économie par le tube digestif dans un but thérapeutique quelconque, sont dissous dans la bouche et dans l'estomac, par la salive et le suc gastrique.

Outre le phénomène de simple dissolution sous l'influence de l'élément aqueux, il se produit encore, dans le suc gastrique, une dissolution spéciale de certains corps insolubles dans l'eau distillée, sous l'influence des acides normalement contenus dans le ventricule, acide chlorhydrique et acide lactique. C'est ainsi que se comportent les carbonates et phosphates de chaux et de magnésie, le carbonate ferreux, le fer porphyrisé, le kermès, l'oxyde blanc d'antimoine, etc., qui donnent naissance à des chlorures et lactates solubles, avec dégagement d'acide carbonique pour les carbonates, et formation de phosphates acides pour les sels terreux correspondants.

Les sels primitivement solubles, ou rendus solubles par les acides de l'estomac, sont absorbés sur place; une partie cependant pénètre dans l'intestin et y subit l'action de l'alcalinité du milieu qui détermine la reprécipitation des corps qui doivent leur solubilité aux acides. Les phosphates terreux, les bases métalliques se reprécipitent et passent dans les fèces qui prennent des colorations diverses ; on a vu la coloration noire que communiquent à ces dernières la médication ferrugineuse (sulfure de fer), la coloration verte que provoque le calomel, etc.

Il ne faut pas oublier cependant que, au contact des matières albuminoïdes et des éléments salins contenus normalement dans les sucs digestifs, les sels métalliques peuvent rester en dissolution dans l'intestin sous la forme nouvelle d'albuminates rendus solubles soit par les alcalis (Berzélius), soit par les chlorures alcalins (Mialhe), et subir, dans cet état, des phénomènes d'absorption bien manifestes, auxquels doivent être attribués les phénomènes d'intoxication chronique consécutifs à la pénétration dans l'organisme de certains dérivés métalliques, particulièrement ceux du plomb et du mercure.

On a vu précédemment que la bile est la voie d'élimination normale de la plupart des composés métalliques; ceux-ci, déversés d'une façon continue dans l'intestin et transformés sur place en chloroalbuminates, éprouvent un peu plus bas une réabsorption qui constitue un cercle vicieux auquel doit être rattachée la persistance singulière des symptômes de l'intoxication plombique et mercurielle. De là l'idée de détourner l'élimination des poisons métalliques de la voie biliaire vers l'émonctoire rénal, au moyen des iodures qui forment des sels doubles solubles, très dialysables, iodures doubles de plomb ou de mercure et de potassium, qui sont rejetés définitivement de l'organisme par la voie urinaire.

II. MODES ET LIEUX D'ABSORPTION DES PRODUITS DE LA DIGESTION.

Après la digestion, ou transformation chimique des aliments préalablement à leur absorption, le tube digestif renferme, à l'état de mélange :

1° Les produits divers de la digestion divisés, d'après leur nature, en matières protéiques peptonifiées, graisses émulsionnées ou saponifiées, corps sucrés divers, sels et eau;

2° Les éléments constituants des diverses sécrétions digestives.

Ce qui divise l'absorption dans le tube digestif en deux séries d'actes concomitants, absorption alimentaire ou digestive véritable, et résorption sécrétoire.

Disons un mot de cette dernière pour n'avoir plus à y revenir.

A. RÉSORPTION DES PRODUITS DE SÉCRÉTION DIGESTIVE.

La nécessité de la résorption des produits de sécrétion, en partie tout au moins sinon en totalité, est prouvée par ce fait que, sans elle, l'économie ferait tous les jours des pertes énormes en liquides aqueux, le total des sécrétions digestives étant d'environ 9 kilogrammes dans les vingt-quatre heures. Aussi, la plus grande partie des liquides de la salive, du suc gastrique, du suc pancréatique et des liquides intestinaux sont-ils résorbés en nature, sinon sur place, du moins, dans le segment du tube qui fait immédiatement suite à leurs points d'émergence.

Cette résorption se produit, pour tous ces liquides, sans transformation bien nette de leurs éléments constituants qui paraissent rentrer directement dans le sang. La bile seule fait exception, puisque, d'une part, on ne trouve pas trace de sels biliaires dans la circulation générale, à l'état physiologique, que, d'autre part, on ne trouve pas davantage, dans le sang, de pigment biliaire. On a vu précédemment les transformations qu'éprouvent les principes constituants de la bile dans l'intestin; il suffit de rappeler que les sels biliaires sont dédoublés, d'une part, en glycocolle et taurine qui sont résorbés, et en acide cholalique qui va aux fèces, et qu'une partie seulement du pigment biliaire rentre dans la circulation, mais après sa transformation préalable en hydrobilirubine ou urobiline. Cette résorption s'effectue dans la partie inférieure de l'intestin grêle et dans le gros intestin.

Cependant Schiff s'est basé, d'un côté, sur la diminution de la quantité absolue de la bile sécrétée dans les cas de fistule biliaire, d'autre part sur l'augmentation de cette quantité chez les chiens porteurs d'une fistule amphibole, à la suite de l'injection de bile dans l'intestin, pour admettre une résorption partielle de la bile en nature dans l'intestin, suivie d'une élimination nouvelle par les cellules hépatiques.

B. ABSORPTION ALIMENTAIRE.

L'absorption des produits de la digestion des aliments divers s'effectue, sauf pour les corps gras, par toutes les parties du tube digestif, et, d'une façon générale, au niveau et au-dessous des sections du tube dans lesquelles se sont faits les actes divers et successifs de la digestion. Aussi l'absorption marque-t-elle son maximum d'activité dans l'intestin grêle, dans lequel se trouve probablement limitée, d'une façon exclusive, celle des corps gras.

Nous adopterons dans l'étude de l'absorption alimentaire un ordre basé encore sur la nature diverse des éléments.

1° Modes et lieux d'absorption des matières albuminoïdes.

Les matières albuminoïdes sont absorbées pour la plus grande partie, sinon pour la totalité, à l'état de peptones, dont l'équivalent endosmotique est notablement plus faible, 7,1 à 9,9 pour une solution de 2,9 p. 100, tandis que celui d'une solution d'albumine dépasse ordinairement 100 (Funke).

Les recherches de Eichhorst, Brucke, Voit, Stokwis, Czerny, Latschenberger, etc., paraissent démontrer que cette transformation préalable en peptones n'est pas nécessaire, sauf pour quelques variétés telles que pour l'albumine d'œuf, la sérine, la syntonine, la fibrine du sang, la myosine (Eichhorst); l'albumine d'œuf salée, l'albuminate de potasse et la caséine, l'albumine soluble du muscle et la gélatine pourraient être résorbés en partie, d'une façon directe. Cette absorption, sous la forme primitive, de ces dernières variétés d'albumines se ferait également dans le gros intestin (Stokwis, Czerny, etc.).

Les peptones sont résorbées dès qu'elles commencent à prendre naissance dans le tube digestif, c'est-à-dire déjà dans l'estomac. D'après Schiff, la région des glandes à pepsine n'absorberait pas, et l'absorption stomacale serait limitée à ce que l'auteur nomme district absorbant de l'estomac, district limité à la région des glandes à mucus, c'est-à-dire à la région pylorique. Mais en tout cas, cette absorption paraît bien faible, et atteint son maximum dans l'intestin grêle, comme d'ailleurs la production des peptones; elle se poursuit dans la partie cœcale du gros intestin.

Les matières albuminoïdes, peptonifiées ou non, paraissent être absorbées uniquement par les capillaires sanguins et non par les chylifères, bien qu'il ne semble pas que, au moment de la digestion, le sang de la veine porte, chargée de recueillir tous les produits de la digestion qui passent directement dans le sang, soit sensiblement plus riche en albumine.

Cl. Bernard a imaginé une expérience très ingénieuse, par laquelle il croit avoir démontré que l'albumine est absorbée en totalité par les vaisseaux sanguins. Après avoir vérifié que l'albumine injectée dans la veine jugulaire d'un chien passe constamment dans les urines, ce qui prouve qu'elle n'est pas assimilable sous cette forme par l'organisme, il fait l'injection par la veine porte; cette fois l'urine reste exempte d'albumine, et l'auteur en conclut que, pour être assimilée, l'albumine doit traverser le foie, et que, par conséquent, les peptones

de la digestion ne peuvent être absorbées que par les capillaires du système porte.

Cependant Subbotin prétend avoir constaté la présence des peptones dans le chyle du canal thoracique; il est vrai que ce n'est pas une preuve suffisante de leur absorption par cette voie, l'auteur les ayant trouvées même chez les animaux à jeun. D'ailleurs, en se basant sur l'état d'équilibre qui existe dans les entrées et les sorties de l'organisme, à l'état normal, c'est-à-dire sur ce fait que la quantité d'azote excrétée par les urines provient des matières albuminoïdes de l'alimentation, Schmidt-Mülheim a démontré que, après la ligature du canal thoracique, l'excrétion d'azote par les urines reste la même, ce qui paraît exclure les chylifères de l'absorption des peptones.

Que deviennent les matières albuminoïdes assimilables, après leur pénétration dans le sang?

On a démontré précédemment que, pour la plus grande partie au moins, elles sont absorbées sous la forme de peptones; mais suivant les recherches de Plösz et Gyergyai, Schmidt-Mülheim, Hofmeister et Fano, on ne trouve pas de peptones dans le sang normal ou du moins, d'après Drosdorff, en quantité correspondante à celle qui a été absorbée.

Les résultats de Drosdorff relatifs à la présence d'une petite quantité de peptones dans le sang de la veine porte, au moment de la digestion, sont en contradiction avec ceux des auteurs précédents, ainsi qu'avec ceux de Wassermann (1885), de Garnier et Chatelain (1887, expériences inédites). Ces derniers ont expérimenté sur des chiens auxquels on donnait un dernier repas de 600 grammes de viande et qu'on tuait en pleine digestion; l'analyse du sang de la veine porte, faite d'après le procédé extrêmement délicat employé par Wassermann pour éliminer les dernières traces d'albumine, ne leur a jamais permis de retrouver la plus petite quantité de peptones.

Il semble d'ailleurs que les peptones en nature, introduites dans le sang, ne sont pas utilisées par l'organisme. Hofmeister a montré (1881) que, contrairement aux assertions de Schmidt-Mülheim, la peptone injectée dans le sang ou dans le tissu cellulaire sous-cutané, au lieu de paraître absorbée, est éliminée en majeure partie dans les vingt-quatre heures par les urines (83 p. 100 chez le lapin, après injection dans les veines; 66,7 p. 100 chez le lapin et le chien, après injection sous-cutanée). L'injection de fortes doses de peptones chez le chien est suivie d'une accumulation dans les reins dont l'extrait contient de 4 à 14 p. 100 de la peptone employée; il paraît se produire un arrêt momentané dans la sécrétion urinaire qui, se rétablissant ensuite, détermine une élimination de peptone qui peut atteindre 21 à 32 p. 100 de la quantité injectée.

La peptonurie apparaît d'ailleurs dans un certain nombre de circonstances pathologiques où des peptones sont anormalement résorbées directement par le sang, par exemple dans les suppurations locales ou généralisées, pneumonie, pleurésie, tuberculose, etc. (von Jaksch), affections osseuses (Wassermann). Il en est de même de la période de résorption du dépôt plastique riche en leucocythes du rhumatisme articulaire, sous l'influence du salicylate de soude (von Jaksch); dans tous ces cas, les peptones paraissent provenir de la décomposition des globules blancs du pus ou des leucocythes. Et il serait étrange que les

peptones de l'alimentation puissent pénétrer dans le sang où on ne les retrouve plus, tandis que la petite quantité de ces mêmes matières protéiques qui proviennent d'une résorption des éléments du pus, au lieu de subir le même sort et d'être utilisée à la reconstitution des tissus, serait éliminée par les urines.

On a admis que les peptones résorbées se transformeraient immédiatement en albumine, puisqu'on n'en trouve pas trace, à l'état normal, dans les capillaires sanguins; et l'on a voulu rattacher cette transformation à une déshydratation inverse du phénomène de production des peptones. De fait, les expériences de Hofmeister sur la disparition des peptones conservées au contact de la muqueuse intestinale, que nous décrirons dans un instant, et celles de Perewoznikoff sur l'absorption, à l'état de graisses neutres, d'un mélange de glycérine et de savon injecté dans l'intestin, paraissent autoriser à attribuer un tel pouvoir déshydratant à la muqueuse intestinale.

Théorie de Hofmeister.

Hofmeister est l'auteur de la dernière théorie, par ordre de date, qui ait été proposée pour expliquer la disparition des peptones au moment de leur résorption dans l'intestin.

Il a démontré tout d'abord que la muqueuse de l'intestin possède la propriété de modifier profondément les peptones; pour cela il prend, sur un chien tué en pleine digestion, deux fragments égaux de la muqueuse de l'intestin grêle, constate sur l'un qu'il contient une certaine quantité de peptones, et abandonne l'autre à lui-même; quelques heures après, il examine le second fragment, dans lequel il trouve beaucoup moins de peptones. Ce résultat d'ailleurs exact (Wasserman, Garnier) et la formation des peptones aux dépens des globules blancs dans tous les cas où ils se détruisent, conduisent l'auteur à dire que, au moment de la digestion, les peptones résultantes sont absorbées et retenues par les cellules lymphatiques qui s'accumulent pendant la digestion dans le tissu adénoïde de la muqueuse intestinale, de même que, dans les poumons, l'oxygène se fixe sur l'hémoglobine des globules rouges; elles sont ensuite transportées par les leucocythes jusqu'aux tissus et organes qui les leur enlèvent et les assimilent sous forme de la matière albuminoïde plus ou moins spéciale à chacun d'eux.

2° Modes et lieux d'absorption des graisses.

Il paraît suffisamment démontré que les graisses n'éprouvent guère, dans l'intestin grêle, qu'une émulsion sous l'influence de la bile et surtout du suc pancréatique, émulsion dont Landwehr attribue la production à l'action de la gomme animale; la saponification, ou dédoublement des corps gras, est d'ordinaire très faible, et ne paraît pas devoir être rattachée à l'action physiologique des sucs digestifs, mais à l'intervention des bactéries. Nous devons donc admettre que c'est surtout à l'état d'émulsion que ces principes alimentaires sont absorbés.

L'absorption des graisses dans l'estomac est probable, bien que non encore prouvée, puisqu'on a démontré l'existence, dans l'épithélium de la muqueuse du

ventricule, de prolongements protoplasmiques filiformes et vibratils qui font progresser les gouttelettes de graisse dans l'intérieur de la muqueuse, comme cela a lieu pour l'intestin grêle (Klein, Thannofer). Cependant l'absence de villosités autorise à admettre que l'estomac ne possède qu'un pouvoir absorbant infiniment moins énergique que celui de l'intestin grêle.

En effet, les graisses neutres ne passent pas directement dans le sang; les gouttelettes de graisse dont la présence a été constatée, d'ailleurs en très petite quantité, dans les capillaires sanguins des villosités, proviennent de la graisse déversée pendant la digestion dans le sang par les chylifères. Il n'y a que les produits solubles et dialysables provenant de la saponification des corps gras, c'est-à-dire les savons et la glycérine qui peuvent être absorbés par le sang, et nous avons démontré que cette saponification, tout à fait accidentelle, ne doit pas être envisagée comme une opération d'ordre physiologique.

Nous avons rapporté les expériences diverses qui prouvent à l'évidence que l'absorption des graisses, localisée presque exclusivement à l'intestin grêle, ne s'effectue qu'au-dessous du point d'abouchement du canal de Wirsung. Au-dessous de ce niveau, en effet, chez les animaux examinés de quatre à huit heures après un repas abondamment pourvu de matières grasses, on voit les chylifères remplis d'un liquide laiteux; celui-ci se résout, au microscope, en une multitude de fines gouttelettes réfringentes qui remplissent les cellules épithéliales des villosités et s'y trouvent accumulées entre le noyau et la face libre, quelquefois réunies en grosses gouttelettes.

L'absorption des corps gras dans l'intestin grêle est assez lente, et ne paraît pas dépasser une certaine limite, en relation probable avec la quantité de suc pancréatique, et au delà de laquelle les graisses apparaissent dans les fèces. Chez le chat, la quantité maximum a été trouvée de 0gr,6 par kilogramme d'animal et par heure (Bidder et Schmidt).

Il existe également un rapport inverse entre la facilité d'absorption des graisses et leur point de fusion; celles dont le point de fusion est le plus voisin de la température propre de l'intestin sont le plus rapidement résorbées; celles qui fondent au-dessus ne sont pas absorbées du tout, et Lewantuew, l'auteur des recherches qui précèdent, prétend même que les corps gras fusibles au-dessous de la température interne de l'animal, sont absorbées en quantité sensiblement plus faible que celles qui correspondent à cette température.

Revenons à la forme sous laquelle les corps gras sont absorbés. Diverses théories ont été proposées à ce sujet, dont la première, et la plus ancienne peut-être, veut que les corps gras soient saponifiés au préalable par les sucs digestifs. Nous avons vu ce qu'il faut penser de cette manière de voir, bien qu'il soit fort probable qu'une partie au moins des graisses subit effectivement cette transformation, et que les produits formés passent immédiatement dans le sang.

Il paraît d'ailleurs résulter des expériences de Zawilsky que l'absorption des graisses doit se produire par une voie autre que les chylifères et sous un autre état que celui d'émulsion. En effet, chez les chiens munis de fistules du canal thoracite, on trouve que la quantité de graisse alimentaire absorbée dans l'intestin est plus forte que celle que contient le chyle qui s'écoule par la fistule. Une partie au moins des corps gras pénètre donc dans le torrent circulatoire

autrement que par les chylifères; c'est probablement cette partie qui est saponifiée dans l'intestin et qui est absorbée à l'état de savons et de glycérine.

Cependant Roehrig prétend n'avoir jamais retrouvé de savon dans le sang et soutient même que leur présence dans ce liquide est incompatible avec celle des sels calcaires du sérum, qui doivent les transformer en savons de chaux insolubles.

L'opinion de Roehrig paraît confirmée par les résultats des expériences de Perewoznikoff, qui ont été vérifiés par Will. Quand on injecte dans une anse de l'intestin grêle d'un chien un mélange de savons alcalins et de glycérine en solution aqueuse, les globules de graisse apparaissent rapidement dans l'épithélium des villosités et dans les chylifères, dont le contenu devient un peu lactescent. Les villosités jouiraient donc de la propriété de régénérer des corps gras aux dépens des éléments constituants, acides gras et glycérine, qu'on leur fournit artificiellement ou que leur amènent directement les produits de la digestion naturelle, ce qui autorise Will à en induire que les graisses ne sont pas absorbées à l'état d'émulsion, mais sous la forme de leurs produits de dédoublement qui les régénèrent par une opération synthétique inverse, au contact des villosités.

Telle est la première théorie de l'absorption des corps gras, qui trouve encore un point d'appui sur ce fait, démontré par Munk, que la substitution des acides gras à une quantité équivalente de graisses, dans la ration d'entretien des chiens, ne détermine aucune variation ni dans le poids de l'animal, ni dans l'excrétion d'azote; le chyle contient d'ailleurs des globules de graisse comme dans l'alimentation normale, et cette graisse n'a pu se former qu'aux dépens des acides gras résorbés pendant leur trajet depuis l'intestin jusqu'au canal thoracique. Il reste cependant à trouver l'origine de la glycérine nécessaire, dans ce cas, à la formation synthétique des corps gras.

Les faits qui précèdent viennent s'ajouter à ceux qui sont déjà cités relativement au mode d'absorption des peptones, pour démontrer que la paroi absorbante entière, ou certains de ses éléments anatomiques possèdent indiscutablement une action déshydratante caractéristique à l'égard des produits dialysables qui résultent de l'action des sucs digestifs sur les aliments.

La deuxième opinion sur le mode d'absorption des graisses, celle qui a fait d'ailleurs l'objet des travaux les plus récents et les plus importants, veut que cette absorption s'effectue après l'émulsion des corps gras. Nous avons mentionné les expériences de Landwehr qui sont relatives à la cause première de l'émulsion, laquelle serait due à la gomme animale du suc pancréatique; celles de Wistinghausen, Bidder et Schmidt, qui démontrent le rôle favorable de l'imbibition des membranes animales par la bile dans l'absorption des émulsions. Cette dernière théorie est donc celle qui paraît le plus plausible, étant donné surtout que c'est l'émulsion des graisses qui domine dans l'intestin grêle sur toute autre modification; c'est sous la forme d'émulsion qu'elles pénètrent à travers les villosités jusque dans le chylifère central. Mais le mécanisme de cette pénétration reste encore à trouver, et nous nous contenterons, au milieu des opinions diverses, de donner en quelques mots l'explication vitale très ingénieuse qu'ont proposé Thanhofer et Landois.

D'après ces auteurs, le protoplasma des cellules épithéliales des villosités formerait des prolongements filiformes, identiques peut-être aux bâtonnets de Brettauer et Steinbach, et doués de mouvements amœboïdes. Ces filaments, au contact des particules de graisses émulsionnées, s'allongent entre les globules, les entourent, les attirent peu à peu dans l'intérieur de la cellule épithéliale, et de là dans le stroma de la villosité, d'où elles passent dans le chylifère central. Cette mobilité des filaments paraît favorablement influencée par le contact de la bile. Quand l'épithélium est gorgé de graisse, les prolongements du protoplasma rentrent dans les cellules correspondantes et disparaissent momentanément.

3° Modes et lieux d'absorption des hydrocarbonés.

Quelle que soit la nature des corps ternaires autres que les graisses, qui pénètrent directement dans le tube digestif avec nos aliments, ou qui y prennent naissance en suite de l'action des sécrétions physiologiques de la bouche, de l'estomac et de l'intestin, que ce soient des matières sucrées, des alcools, des acides organiques, ces composés ternaires sont tous solubles dans l'eau, facilement dialysables et doivent être absorbés rapidement dès leur premier contact avec les muqueuses qui tapissent les diverses parties de l'appareil de la digestion.

Aussi leur absorption commence-t-elle dès la bouche, où elle est cependant très faible, à cause de la brièveté du séjour du bol alimentaire dans la cavité buccale, pour se continuer dans l'estomac.

Il en est ainsi des matières sucrées ingérées directement, de celles qui résultent de l'action de la salive sur l'amidon et du suc gastrique sur les saccharoses, des boissons alcooliques (Bouchardat et Sandras, Busch) et acides.

Mais l'absorption atteint encore son maximum dans l'intestin grêle, où d'ailleurs se produit la partie la plus active de la digestion des amylacés. Les expériences de Becker, faites en injectant des solutions sucrées dans des anses intestinales liées aux deux extrémités, montrent que l'absorption est en proportion directe de la richesse des solutions et diminue d'ailleurs, dans un même cas, du commencement à la fin de l'expérience.

La résorption des corps sucrés solubles et dialysables doit s'effectuer, comme pour les peptones et les sels, par le système capillaire et non par les chylifères. Méring n'a pas trouvé plus de sucre dans le chyle, chez un animal en pleine digestion d'un repas de féculents, que chez le même animal à jeun; en revanche, l'auteur a constaté une augmentation considérable du sucre dans le sang de la veine porte, au moment de la digestion, et il aurait pu y retrouver directement la saccharose et l'inuline après leur ingestion.

Cette différence concorde d'ailleurs avec la situation toute superficielle, dans les villosités intestinales, du réseau des capillaires sanguins au contact desquels arrivent ainsi très facilement et très vite les matières alimentaires solubles élaborées; la résorption des matières sucrées par le réseau capillaire de la veine porte est également en parfaite harmonie avec la fonction glycogènique du foie, dans lequel s'accumulent, sous forme de glycogène, pendant la digestion, les réserves de sucre d'origine alimentaire qui sont ensuite dispensées lentement et

méthodiquement, et envoyées à tout l'organisme sous forme de glucose, par une opération inverse d'hydratation que détermine la diastase spéciale du foie.

4° Modes et lieux d'absorption de l'eau et des sels.

L'absorption de l'eau et des sels solubles dans l'eau ou dans les solutions acidulées se fait directement à travers les parois du tube digestif, en vertu des lois physiques de l'osmose.

L'eau est absorbée dans l'estomac d'où elle disparaît chez le chien après la ligature du pylore. Mais il n'y a pas de règle absolue; car l'eau injectée dans l'estomac d'un chien porteur d'une fistule duodénale, tantôt est rejetée immédiatement par la fistule, tantôt ne s'écoule pas par la canule duodénale (Gley et Rondeau). Les solutions salines étendues doivent se comporter de même.

Il ne faut pas cependant négliger la part qui revient, dans ce phénomène, aux épithéliums, surtout en ce qui concerne l'absorption intestinale. C'est, en effet, dans l'intestin que l'absorption de l'eau et des principes salins atteint encore son maximum d'intensité. Béclard a trouvé que le sang de la veine porte contient beaucoup plus d'eau que le sang veineux général, après l'ingestion de boissons aqueuses abondantes.

On doit d'ailleurs à Colin une expérience curieuse et bien démonstrative par les résultats qu'il a obtenus. Il introduit dans l'estomac d'un cheval une dose toxique de strychnine, après avoir pratiqué la ligature du pylore, et n'observe aucun symptôme anormal; mais l'enlèvement de la ligature est immédiatement suivi d'accidents d'intoxication, ce qui prouve nettement la différence dans le pouvoir absorbant des parois de l'intestin et des tuniques de l'estomac.

Tout en reprenant la même expérience, Schiff l'a modifiée de façon à démontrer l'absorption réelle, mais très lente, par l'estomac; si l'on n'enlève la ligature qu'après un temps suffisamment prolongé, l'empoisonnement ne se produit plus, parce que le toxique, absorbé peu à peu, mais d'une façon insensible, par l'estomac, a été éliminé au fur et à mesure qu'il pénètre dans le torrent circulatoire.

Les sels insolubles dans l'eau, mais solubles dans l'eau acidulée, sont absorbés dans l'estomac; dans l'intestin, ils redeviennent insolubles par suite de la neutralisation des acides par les alcalis de la bile et du suc pancréatique, et passent, dès lors, inertes dans les fèces; il en est ainsi des sels de chaux et particulièrement du phosphate de chaux et probablement aussi de la majeure partie des sels métalliques proprement dits, dont une minime partie seulement, mais trop souvent encore suffisante pour être toxique, peut être résorbée à l'état de chloroalbuminate.

Cette absorption spéciale des éléments minéraux des aliments doit se faire à peu près exclusivement par les capillaires, comme le démontre l'expérience de Béclard.

Dans la résorption des éléments salins contenus dans l'intestin, il se produit un échange, par voie d'osmose, entre le liquide intestinal et le sérum du sang; de sorte que si la solution saline joint, à un équivalent endosmotique peu considérable, un degré de concentration assez prononcé, une quantité d'eau très notable passe du sérum sanguin dans l'intestin et produit des selles séreuses plus ou moins

abondantes; c'est là le principe de l'action purgative des sels neutres, tels que les sulfates de soude et de magnésie, le sel marin, le sel de Seignette, etc.

Mais, ultérieurement, un équilibre inverse ne tarde pas à se produire; le sang devenu plus riche en principes salins que les liquides de l'intestin, quand les selles ont permis l'élimination complète du purgatif, n'abandonne plus aux sécrétions intestinales une quantité d'eau suffisante, et une constipation, au moins momentanée, suit l'effet purgatif.

Pour résumer tout ce que nous venons d'exposer, nous pouvons dire que la résorption alimentaire se fait dans toute l'étendue du tube digestif, mais atteint son maximum dans l'intestin grêle.

On peut classer les diverses sections du tube digestif, au point de vue de l'activité de l'absorption, comme suit : intestin grêle, puis gros intestin, estomac, enfin seulement cavité buccale et annexes.

L'absorption par le gros intestin, que nous plaçons, comme activité, entre l'intestin grêle et l'estomac, sans être très énergique, est cependant suffisante pour qu'on puisse l'utiliser dans certains cas où l'introduction des aliments par la bouche est impossible. L'expérience montre que, chez les animaux comme d'ailleurs chez l'homme, la vie peut être entretenue pendant longtemps par les lavements de matières alimentaires (Leube, Jessen); dans un cas, on a pu aller ainsi jusqu'à trente-cinq jours. Mais il doit être entendu, étant donné que le gros intestin ne paraît sécréter aucun suc digestif à action bien nette, que ces lavements seront toujours constitués par les produits de la digestion de nos aliments usuels, c'est-à-dire par les peptones et les sucres; l'absorption des graisses étant fort problématique, on les remplacera par la glycérine.

GARNIER et SCHLAGDENHAUFFEN.



PARIS. — IMP. C. MARPON ET E. FLAMMARION, RUE RACINE, 26.

ENCYCLOPÉDIE CHIMIQUE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE

M. FREMY

Membre de l'Institut, professeur à l'École polytechnique, directeur du Muséum
Membre du Conseil supérieur de l'instruction publique

PAR UNE RÉUNION

D'ANCIENS ÉLÈVES DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE, DE PROFESSEURS ET D'INDUSTRIELS

ET NOTAMMENT DE

MM. ARSON et AUDOUIN, ing. en chef des travaux chim. à la Compagnie parisienne du gaz
H. BECQUEREL, répétiteur à l'École polytechnique; BERTHELOT, sénateur, membre de l'Institut
BOUILHET, ing. dir. de la maison Christofle; M. BOURGEOIS, répétiteur à l'École polytechnique
BRESSON, ancien directeur des mines et usines de la Société autrichienne des chemins de fer de l'État
BOURGOIN, professeur à l'École de pharmacie; BOUTAN, ingénieur des mines
CAMUS, directeur de la Compagnie du gaz; AD. CARNOT, directeur des études de l'École des mines
CHARPENTIER (Paul), ingénieur-chimiste expert, essayeur à la Monnaie
CHASTAING, pharmacien en chef de la Pitié; CLÈVE, prof. à l'Université d'Upsal; CUMENGE, ingén. en chef des mines
CURIE (J.), maître de conférences à la Faculté des sciences de Montpellier; DEBRAY, membre de l'Institut
DEHÉRAIN, membre de l'Institut, professeur au Muséum
DITTE, professeur à la Faculté des sciences de Paris; DUBREUIL, président de la chambre de commerce à Limoges
DUCLAUX, prof. à l'Inst. agronom.; DUQUESNAY, ing. des manuf. de l'État; DE FORCRAND, docteur ès sciences
FUCHS, ing. en chef des Mines; GARNIER, professeur à la Faculté de médecine de Nancy
GAUDIN, ancien élève de l'École polytechnique, prof. de chimie; GIRARD, directeur du laboratoire municipal
L. GODEFROY, professeur à l'École libre des hautes-études; L. GRUNER, inspecteur général des mines
Ch.-Er. GUIGNET, ancien élève et répétiteur à l'École polytechnique, professeur de chimie
GUNTZ, maître de confér. à la Fac. des sciences de Nancy; HENRIVAUX, direc. de la manufact. des glaces de Saint-Gobain
JOANNIS, maître de conférences à la Faculté des sciences de Bordeaux; JOLY, maître de conférences à la Sorbonne
JUNGFLEISCH, prof. à l'École de pharmacie; KOLB, administ. de la Société des manufact. des produits chimiques du Nord
LEIDIÉ, pharm. en chef de l'hôpital Necker; LEMOINE, ing. en ch. des ponts et chaussées, exam. à l'École polytechnique
LODIN, ing. en chef des mines; MALLARD, prof. à l'École des mines; MARGOTTET, prof. à la Faculté des sciences de Dijon
MARGUERITTE, prés. du conseil d'admin. de la compagnie paris. du gaz
MEUNIER (STANISLAS), aide-natur. au Muséum; MOISSAN, agrégé à l'Éc. de pharm.
MOUTIER, examinateur de sortie à l'École polytechnique
MUNTZ, professeur, directeur des laboratoires à l'Institut agronomique; NIVOIT, profess. à l'École des ponts et chaussées.
OGIER, dir. du laboratoire de toxicologie à la préfecture de police; PABST, chimiste principal au laboratoire municipal
PARMENTIER, profes. à la Faculté des sciences de Montpellier; PÉCHINEY, direct. des usines de produits chim. du midi
POMMIER, industriel; PORTES, pharm. en chef de l'hôpital de Lourcine; PRUNIER, prof. à l'École de pharmacie
RIBAN, directeur du laboratoire de la Sorbonne; ROSWAG, ingénieur civil des Mines
ROUSSEAU, s.-dir. du laboratoire de chimie de la Sorbonne; SABATIER, prof. à la Faculté des sciences de Toulouse
SARRAU, professeur à l'École polytechnique; SCHLAGDENHAUFFEN, dir. de l'École de pharmacie de Nancy
SCHLŒSING, prof. au Conservatoire des arts et métiers; SOREL, anc. ingén. des manuf. de l'État
TERREIL, aide-naturaliste au Muséum; TERQUEM, professeur à la Faculté de Lille
URBAIN, répétiteur à l'École centrale des arts et manufactures; VIEILLE, ing. des poudres et salpêtres
VILLIERS, agrégé à l'École de pharm.; VINCENT, prof. à l'École centrale; VIOLLE, prof. à la Faculté des sciences de Lyon
VILLON, ingénieur chimiste; WICKERSHEIMER, ingénieur en chef des mines, etc.

TOME IX. — CHIMIE ORGANIQUE.

2e *section.*

CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

DEUXIÈME PARTIE

CHIMIE DES LIQUIDES ET DES TISSUS DE L'ORGANISME

2e *fascicule.*

PAR LES Drs GARNIER
Professeur à la Faculté de médecine de Nancy.

LAMBLING
Professeur à la Faculté de médecine de Lille.

SCHLAGDENHAUFFEN
Directeur de l'École supérieure de pharmacie de Nancy.

PARIS

Vve CH. DUNOD, ÉDITEUR

LIBRAIRE DES CORPS NATIONAUX DES PONTS ET CHAUSSÉES, DES MINES
ET DES TÉLÉGRAPHES,
49, Quai des Augustins, 49.

1893

LIVRE IV.

TISSUS ET ORGANES.

AVANT-PROPOS.

Ce quatrième livre est consacré à l'étude des divers *tissus* et *organes* de l'homme et des animaux. Cette étude, faite d'une façon distincte pour chacun de ces tissus, n'implique pas cependant leur séparation absolue dans l'organisme où on les trouve souvent associés les uns aux autres, tel par exemple le tissu conjonctif qui, sous ses différentes formes, est mélangé intimement avec les éléments caractéristiques des autres tissus dont il forme le substratum.

L'étude chimique des tissus qui, par comparaison, peuvent être envisagés comme les organes élémentaires de la machine animale, doit précéder celle des organes proprement dits qu'ils logent et soutiennent dans leurs diverses cavités, et à la constitution histologique desquels ils concourent plus ou moins.

Chaque tissu est formé de l'assemblage d'un nombre variable et souvent considérable de *principes immédiats*, très différents pour chacun d'eux. Ces principes immédiats, pour la plupart mais non encore tous connus, entrent dans la composition de certains éléments caractéristiques du tissu envisagé, éléments que le microscope révèle et permet de différencier les uns des autres. A ce point de vue, la chimie biologique se trouve dépendre de l'histologie qui la renseigne sur la

diversité des éléments constitutifs de l'économie animale, et lui permet souvent d'établir la méthode qui parvient le mieux à la séparation physique des divers principes immédiats, *analyse immédiate*, qui doit toujours précéder l'étude particulière et détaillée de chacun de ces principes.

Avec A. Gautier, l'on peut dire que « reconnaître les éléments histologiques, les séparer, isoler les divers principes immédiats qui les composent, analyser et définir enfin séparément les propriétés de ces espèces chimiques, telles doivent être les phases successives de l'étude méthodique de tout tissu. »

Aussi ferons-nous précéder l'étude chimique de chaque tissu de quelques notions d'histologie suffisantes pour permettre la définition préalable des espèces chimiques qu'il contient et qu'il s'agira d'étudier.

Mais outre que la détermination histologique des éléments des tissus n'est pas encore faite complètement, ni d'une façon définitive pour certains d'entre eux, la dissémination de ces éléments, leur mélange les uns aux autres dans un même tissu, constituent souvent une source de difficultés quelquefois insurmontables, du moins jusqu'à présent, pour arriver à leur séparation parfaite. Pour fixer les idées à cet égard, il suffit de mettre en parallèle le tissu osseux dont les deux éléments distincts, l'élément organique *osséine*, et l'élément minéral *phosphates terreux*, sont si faciles à séparer l'un de l'autre, et le tissu nerveux dont la détermination et l'étude chimique des principes immédiats ont exercé si longtemps et exerceront encore la sagacité des hommes de science.

Nous adopterons dans ce livre, l'ordre suivant :

1° *Tissu conjonctif et dérivés;*
2° *Tissu adipeux;*
3° *Tissu musculaire;*
4° *Tissu nerveux;*
5° *Tissu osseux;*
6° *Tissu dentaire;*
7° *Tissu cartilagineux;*
8° *Tissus et milieux de l'œil;*
9° *Tissus épithéliaux;*
10° *Organes glandulaires.*

CHAPITRE PREMIER.

TISSU CONJONCTIF.

I. GÉNÉRALITÉS, ÉTAT DANS L'ORGANISME.

Le tissu conjonctif, appelé aussi tissu *connectif*, *cellulaire* ou *lamineux*, etc..., est très répandu dans l'organisme animal où il se trouve sous de nombreuses formes.

Il constitue la gangue connective de tous les tissus et organes, et pénètre partout, dans les muscles, les os, les centres nerveux, les organes glandulaires, aux éléments histologiques desquels il sert de substratum sous la forme d'un tissu trabéculaire lâche, nommé *tissu aréolaire*. C'est ainsi qu'il remplit encore les lacunes interstitielles qui existent entre les diverses parties de l'organisme; mais dans ce cas, il s'infiltre plus ou moins de corps gras et donne naissance au tissu adipeux.

Ailleurs, il se condense et s'étale en membranes minces interposées entre les organes ou enveloppant les nerfs, les artères et les veines qu'elles soutiennent et protègent, ou bien il se ramasse pour servir de liens, de points d'attache entre les diverses parties de l'organisme; il prend alors les aspects divers des membranes fibreuses et séreuses, des capsules articulaires, des ligaments, des tendons; il constitue le périoste, la sclérotique, la dure-mère, le corps vitré de l'œil, etc. Le derme qui revêt toute la surface du corps est de nature conjonctive.

II. CARACTÈRES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES.

a) **Tissu conjonctif en général.** — Quelle que soit la forme sous laquelle on l'étudie, le *tissu conjonctif proprement dit* n'est pas homogène, et se compose de quatre éléments histologiques différents :

1° Des *fibrilles* ou *lamelles* conjonctives, assemblées en faisceaux aplatis dans

les membranes, arrondis dans les tendons et les ligaments, que l'acide acétique étendu gonfle, tout en faisant disparaître l'aspect fibrillaire.

2° Une *substance unissante*, transparente et d'aspect homogène, au sein de laquelle sont noyées les fibrilles conjonctives précédentes; cette matière, très peu abondante dans les tendons et les membranes, se dissout facilement dans l'eau de chaux ou l'eau de baryte.

3° Des *corpuscules* du tissu conjonctif, éléments cellulaires spéciaux, un peu rétractiles et fusiformes, englobés dans la substance connective unissante ; ces corpuscules qui peuvent être envahis par des pigments, sont entourés d'une membrane qui envoie des prolongements anastomosés avec ceux des cellules voisines, de façon à former un véritable réseau capillaire noyé dans la masse connective; ils résistent à l'action de l'acide acétique dilué qui fait apparaître leur noyau. — A côté des corpuscules propres du tissu conjonctif et surtout au voisinage des vaisseaux sanguins, on trouve encore des globules blancs et des cellules de Waldeyer à prolongements irréguliers de protoplasma contractile.

4° Enfin des *fibres élastiques* très déliées et très rétractiles, qui traversent l'ensemble formé par les trois premiers éléments; ces fibres sont en quantité très variable dans les diverses formes de tissu conjonctif, et se trouvent accumulées dans la variété nommée tissu élastique; elles résistent à l'acide acétique dilué.

Sous l'influence de l'eau bouillante, le tissu conjonctif se contracte d'abord, puis se gonfle, se dissocie et se dissout en partie, en donnant de la gélatine; les fibres conjonctives élémentaires sont complètement dissoutes, ainsi que la matière unissante; les noyaux des cellules et les fibres élastiques résistent complètement.

Outre la forme générale sous laquelle il est le plus répandu dans l'économie, le tissu conjonctif se présente sous quelques autres aspects, tous dus à la prédominance de l'un des éléments constituants par rapport aux autres.

b) **Tissu élastique.** — C'est d'abord le *tissu élastique*, presque uniquement formé de fibres élastiques, qui ne donne ni gélatine, ni chondrine par l'ébullition avec l'eau. Le tissu élastique constitue les ligaments jaunes cervicaux, les disques intervertébraux, la membrane fenêtrée qui forme la tunique moyenne des grosses artères, les cloisons des alvéoles pulmonaires.

c) **Tissu muqueux.** — Le *tissu muqueux*, tissu conjonctif embryonnaire, ne donnant pas de gélatine par la coction et constitué presque uniquement de substance unissante ou muqueuse, molle, transparente et striée, dans laquelle se trouvent disséminées des cellules conjonctives anastomosées entre elles. Ce tissu forme la partie gélatineuse du cordon ombilical et le bulbe dentaire, le corps vitré de l'œil, etc.; il existe surtout chez l'embryon, et se trouve peu à peu remplacé, chez le jeune enfant, par le tissu conjonctif ordinaire.

d) **Tissu réticulé.** — Le *tissu conjonctif réticulé*, formé de trabécules allongées qui semblent constituées par le lacis anastomosé des cellules conjonctives dont les mailles sont enveloppées de substance fibrillaire, avec de la matière unissante

interposée. Ce tissu constitue la charpente trabéculaire, remplie de cellules lymphoïdes dans ses intervalles, des ganglions lymphatiques, des follicules de l'intestin, de la rate, du thymus, des amygdales, et les membranes qui tapissent les ventricules cérébraux et le canal central de la moelle, envoyant à travers les deux substances grise et blanche des prolongements ténus dont le lacis soutient les cellules et les axes nerveux (*névroglie*).

III. ANALYSE IMMÉDIATE DU TISSU CONJONCTIF.

Le procédé de séparation des éléments du tissu conjonctif que nous allons décrire a été imaginé par Rollet (1), qui a mis à profit la constitution chimique différente de ces éléments pour les isoler plus ou moins parfaitement.

On lave à l'eau une membrane séreuse, plèvre, péricarde ou péritoine, qu'on expose ensuite, encore imprégnée d'eau, au froid d'un mélange réfrigérant; grâce aux cristaux de glace qui se forment dans son épaisseur, on peut la triturer dans un mortier bien refroidi et la réduire en une masse pulvérulente qu'on laisse dégeler. Il se forme une bouillie qu'on jette sur un filtre et qu'on épuise par l'eau froide. La solution aqueuse froide contient des *matières albuminoïdes* qui paraissent provenir des cellules spéciales du tissu conjonctif, et qu'on retrouve dans l'extrait aqueux de toutes les variétés de tissu conjonctif.

La partie insoluble dans l'eau froide est mise en digestion à 40° dans de l'eau de chaux ou de baryte étendue; on dissout la *substance unissante* qui passe à travers le filtre.

Il reste sur le filtre les *fibrilles conjonctives*, les fibres élastiques et les cellules; on dissout les premières par l'acide sulfurique étendu au 1/1000e.

Le nouveau résidu insoluble, mélange du tissu élastique, des noyaux et enveloppes des cellules, est traité successivement, à la température de l'ébullition, par l'acide acétique concentré, l'eau et la soude diluée qui dissolvent la matière des cellules et laissent inaltérée la *substance élastique*.

A. Gautier (2) ayant reconnu qu'il est impossible d'arriver à pulvériser les aponévroses congelées après imprégnation d'eau, propose de les triturer dans un mortier avec des fragments de marbre blanc, de laver à l'eau, puis successivement à l'acide acétique faible, à l'eau de chaux et à l'eau le magma obtenu, et de continuer ensuite comme dans le procédé Rollet.

On conçoit que, pour préparer en plus grande quantité l'un quelconque des éléments du tissu conjonctif, il est préférable de s'adresser à la forme du tissu qui renferme la plus grande proportion de cet élément.

Müntz a signalé récemment l'existence, dans le tissu conjonctif, d'une matière spéciale, de nature kératinique, qui constitue un résidu friable gardant la forme du tissu primitif quand on a épuisé le tissu par l'eau bouillante; cette matière non gélatinisable a reçu le nom de *conjonctine*.

(1) Rollet, *Wiener Acad. Sitzungsberichte*, t. XXX, p. 43, et t. XXXIV, p. 308.
(2) A. Gautier, *Chim. biol.*, 1892, p. 321.

IV. PRINCIPES CHIMIQUES CONSTITUANTS DU TISSU CONJONCTIF.

Le tissu conjonctif est composé de quatre substances ou groupes de substances, isolées d'ailleurs par le procédé d'analyse immédiate de Rollet et correspondant aux quatre variétés d'éléments histologiques qui le constituent :

1° Des *matières albuminoïdes* provenant du liquide intracellulaire, qui passent dans l'extrait aqueux du tissu conjonctif. Cet extrait est riche en *caséine* coagulable par une trace d'acide acétique, et ne renferme qu'une petite quantité d'*albumine* coagulable par la chaleur.

2° Une *matière collagène* qui constitue les fibrilles conjonctives proprement dites.

3° Une *matière mucilagineuse* qui paraît identique à la *mucine* des limaces et des escargots ; elle forme la substance unissante, soluble dans les terres alcalines et précipitée de ces solutions par l'acide acétique.

4° Enfin, la *substance élastique*, aussi réfractaire à l'action des sucs digestifs qu'à celle de l'eau bouillante, des acides et des alcalis moyennement étendus.

On doit y joindre actuellement la *conjonctine* de Müntz, soluble seulement dans la liqueur de Schweizer.

V. COMPOSITION CHIMIQUE DU TISSU CONJONCTIF.

Le tissu conjonctif renferme de l'eau en quantité variable, de 57 à 73 p. 100; l'une de ses formes les plus denses, la substance des tendons, en contient 62 p. 100 (Chevreul).

On connaît peu d'analyses du tissu conjonctif, et nous devrons nous contenter de citer celles du *derme*, formé d'un feutrage serré de fibres conjonctives mêlées de quelques fibres élastiques, du *tissu muqueux* du corps vitré, et enfin du *tissu élastique* provenant de la tunique artérielle moyenne.

Composition du tissu conjonctif.

100 PARTIES CONTIENNENT	TISSU CONJONCTIF Derme (Wienholt)	TISSU ÉLASTIQUE (Schultze) Carotide	Aorte
Eau	575,0	693,0	733,0
Matières solides	425,0	307,0	267,0
Matière organique insoluble	325,3	186,3	220,5
Albuminate de soude	»	64,5	19,2
Albumine	15,4	22,7	»
Matière collagène	»	»	»
Extrait alcoolique	8,3		
— aqueux	76,0	22,7	27,2
Sels solubles dans l'eau	»	7,4	
Sels insolubles	»	3,4	»

L'analyse du derme, faite par Wienholt, ne mentionne malheureusement pas la quantité de matière collagène qu'il renferme.

Composition du corps vitré de l'œil (Lohmeyer) (1).

Eau	986,400	Chlorure de potassium	0,605
Membranes	0,210	Sulfate de potassium	0,148
Caséine, albumine et surtout mucine	1,360	Phosphate de chaux	0,101
Graisses	0,016	— de magnésie	0,032
Matières extractives	3,206	Autres sels de chaux	0,133
Chlorure de sodium	7,757		

L'*humeur vitrée* est donc extrêmement aqueuse, puisqu'elle ne contient que 13,6 p. 1000 de matériaux solides, sur lesquels il n'y a que 4,792 de matières organiques.

Parmi les matières extractives, Picard a signalé la présence de l'*urée*.

VI. ÉTUDE DES ÉLÉMENTS CONSTITUANTS DU TISSU CONJONCTIF.

De ces éléments, les seuls qui soient spéciaux au tissu conjonctif sont la substance des fibrilles ou lamelles conjonctives qui est de nature collagène, l'élastine des fibres élastiques, enfin la conjonctine de Müntz.

Nous ne dirons que quelques mots de la substance unissante qui paraît identique à la *mucine*.

1° Matière des fibrilles ou lamelles conjonctives.

GÉLINE.

Étant donné la résistance de l'élastine à tous les réactifs qui attaquent et dissolvent la substance unissante et les fibrilles du tissu conjonctif, on conçoit qu'il soit matériellement impossible de s'en débarrasser complètement et que, dans la préparation de la substance des fibrilles, pour l'obtenir à peu près pure, le seul moyen soit de s'adresser aux variétés de tissu conjonctif les plus pauvres en fibres élastiques.

Préparation. — Rollet découpe des tendons en tranches très fines, les épuise à l'eau froide, et les laisse macérer plusieurs jours dans de l'eau de chaux ou de l'eau de baryte étendue qui dissout la mucine de la substance unissante ; il lave la partie insoluble à l'eau, puis avec une solution très étendue d'acide acétique, puis encore à l'eau pure. Le résidu renferme la substance des fibrilles, mélangée toujours d'une petite quantité de fibres élastiques et d'éléments cellulaires.

Cette substance peut encore être obtenue presque pure en partant de la vessie

(1) Lohmeyer, *Phys. Chem.*, v. Gorup-Besancz, 2e édit., p. 381.

natatoire de l'esturgeon, ainsi que l'a fait Gannal (1) qui lui a donné le nom de *géline*.

Propriétés. — La matière fibrillaire est transparente et d'aspect identique à celui de l'osséine; elle est insoluble dans l'eau froide qui la gonfle; elle augmente considérablement de volume dans les solutions acides ou alcalines très étendues qui la transforment peu à peu en produits solubles. Au contact de l'acide sulfurique au 1/100e ou de l'acide acétique très dilué, les fibrilles se gonflent énormément, puis se dissolvent en quelques jours, transformées en gélatine. La géline gonflée par l'eau se crispe au contact de l'alcool et de l'éther et durcit par le tannin.

La coction prolongée avec l'eau ou, plus rapidement, la digestion à 120°, dans une marmite de Papin, transforme la géline en gélatine identique à celle que donne l'osséine dans les mêmes conditions; cette propriété démontre la similitude de composition de l'osséine et de la géline entre elles et avec la gélatine.

Gannal (2) a admis l'existence d'un terme intermédiaire entre la géline et la gélatine, la *géléine*, qui prendrait naissance par l'ébullition du tissu conjonctif aréolaire ou dermique avec de l'eau, pendant 20 minutes à 1 heure; cette géléine, soluble dans l'eau bouillante, donne, par le refroidissement, une gelée tremblotante, très aqueuse et *putrescible*, sans cohérence; l'ébullition prolongée la transforme en gélatine, dont la gelée se différencie de celle de la géléine en ce qu'elle est cohérente et se recouvre de moisissures à l'air, sans se putréfier.

2° Matière des fibres élastiques.

ÉLASTINE.

On a vu précédemment que la substance des fibres élastiques reste, comme résidu final, dans le traitement de l'une des formes quelconques du tissu conjonctif par l'eau, les acides et les bases moyennement étendues. Ces fibres élastiques sont recroquevillées sous l'influence de leur élasticité propre.

On part généralement du ligament jaune suspenseur de la tête des ruminants ou de la tunique moyenne des grosses artères, pour préparer l'élastine.

Préparation. — Muller fait bouillir le ligament cervical du cheval, finement découpé au rasoir et haché, successivement avec de l'alcool, de l'éther, puis de l'eau à 120° dans des tubes scellés, de façon à éliminer la matière grasse et la substance fibrillaire collagène. On fait bouillir une journée entière avec de l'acide acétique concentré, qui entraîne une partie des cellules conjonctives; puis après lavage à l'eau, on fait de nouveau bouillir le résidu avec de la soude au 1/10e, jusqu'à commencement de gonflement, pour dissoudre la mucine et les cellules. La partie insoluble, neutralisée par l'acide acétique, puis lavée complètement à l'eau, est mise en macération pendant 24 heures dans de

(1) Gannal, *Des substances organiques*, thèse de Paris, 1854.

(2) Gannal, *loc. cit.*

l'acide chlorhydrique moyennement concentré. Après décantation de l'acide, on lave à l'eau distillée chaude jusqu'à ce que les liquides filtrés ne soient plus acides et ne laissent plus de résidu par évaporation. La matière translucide qui reste est desséchée.

Propriétés. — L'élastine (1) purifiée est une substance jaunâtre, dure, cassante, à structure fibreuse, qui brûle sans résidu sur la lame de platine; insoluble dans l'eau dans laquelle elle se gonfle et acquiert une élasticité complète, elle se comporte de même dans les solutions acides ou alcalines étendues; elle ne se dissout pas dans l'eau bouillante ni dans l'acide acétique concentré, pas plus que dans l'alcool et dans l'éther.

Elle se gonfle au contact de l'acide nitrique concentré qui la colore en jaune; la coloration passe à l'orangé après addition d'ammoniaque.

L'élastine se dissout à froid, mais plus ou moins lentement, dans l'acide sulfurique concentré, dans l'acide azotique; l'acide chlorhydrique ne l'attaque qu'à chaud.

La potasse concentrée et bouillante la transforme en un liquide brunâtre qui, neutralisé par l'acide sulfurique, ne gélatinise pas; la solution alcaline n'est pas précipitée par les acides, sauf le tannin.

L'ébullition avec l'acide sulfurique étendu donne une forte quantité de leucine (36 à 45 p. 100), mais peu de tyrosine (0,25 p. 100).

Introduite à l'état pulvérulent, par une fistule, dans l'estomac de l'homme, l'élastine est dissoute en partie au bout de 24 heures (Horbaczewski) (2); elle serait d'ailleurs presque complètement digérée par le chien (Etzinger) (3).

L'élastine est exempte de soufre; elle renferme, d'après les analyses multiples de Muller:

Carbone	55,50	p. 100
Hydrogène	7,54	—
Oxygène	20,61	—
Azote	16,35	—

3° Matière kératinique du tissu conjonctif.

CONJONCTINE.

La conjonctine existe ou a été trouvée tout spécialement dans le derme des mammifères, la muqueuse de l'intestin, la peau des oiseaux ou des reptiles, les aponévroses, c'est-à-dire dans les formes spéciales du tissu conjonctif qui agissent, à l'égard de nos tissus ou organes, comme membranes de protection ou de contention.

Préparation. — On part généralement du derme pour préparer la conjonctine:

(1) Voir, pour la composition et les propriétés de l'élastine : Chittenden et Hart, *Zeitschr. f. Biologie*, t. XXV, p. 368, 1889.

(2) Horbaczewski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 330, 1882.

(3) Etzinger, *Zeitsch. f. Biologie*, t. X, p. 84, 1874.

la matière première, mise en ébullition dans de l'eau à 100°, donne de la gélatine soluble, et un résidu insoluble qui s'écrase entre les doigts, garde la forme primitive du tissu et reste mélangé de quelques fibres élastiques et de bulbes pilifères. Le résidu écrasé et lavé à l'eau est épuisé par la liqueur cupro-ammoniacale; la solution neutralisée par l'acide acétique donne des flocons de conjonctine colorés par un peu d'oxyde de cuivre dont on parvient à les débarrasser en les redissolvant dans l'ammoniaque et les précipitant à nouveau par l'acide acétique.

Propriétés. — La conjonctine est une substance solide, grisâtre, hygroscopique, insoluble dans l'eau qui la ramollit un peu, mais ne la gonfle pas sensiblement, même à 100°. Elle n'est pas transformée en matière gélatineuse par l'eau bouillante; insoluble dans les alcalis et les acides étendus, elle se dissout dans les solutions zinco- ou cupro-ammoniques obtenues par l'oxydation, à l'air, des métaux correspondants arrosés constamment avec de l'ammoniaque aqueuse.

L'ébullition avec l'acide sulfurique étendu la transforme en glycocolle, ce qui la distingue de la kératine, comme d'ailleurs l'action des alcalis qui ne donnent, avec la conjontine, ni leucine, ni tyrosine.

La conjonctine contient :

$$C = 54,5$$
$$H = 6,8$$
$$Az = 14,4$$

A côté de la conjonctine, il y a lieu de mentionner la *névrokératine* de Kühne qui se trouve dans le névrilemme ou enveloppe des éléments nerveux.

4° Substance unissante du tissu conjonctif.

MUCINE.

Cette substance, intercalée entre les éléments fibrillaires et cellulaires du tissu conjonctif, prédomine dans le tissu muqueux et dans le tissu conjonctif embryonnaire.

Préparation. — La substance unissante des tendons passe en solution dans l'eau de chaux ou de baryte, dans le procédé d'analyse immédiate de Rollet. On la précipite de ces solutions alcalines en la neutralisant par l'acide acétique; les flocons blancs, lavés à l'eau, présentent tous les caractères de la *mucine* extraite des limaces et des escargots, *à laquelle elle paraît identique;* ils sont exempts de soufre.

VII. VARIATIONS DE COMPOSITION DU TISSU CONJONCTIF DANS L'ESPÈCE HUMAINE ET DANS LA SÉRIE ANIMALE.

Parmi les aspects nombreux, les formes différentes que peut présenter le tissu conjonctif, on en a déjà vu trois dont la constitution histologique et la compo-

sition chimique, spécialisées pour chacune, correspondent à la prédominance de tel ou tel de ses éléments constitutifs.

Dans le *tissu élastique*, les fibres élastiques sont presque exclusives de tout autre élément; dans le *tissu muqueux*, mou et gélatineux, les cellules conjonctives, espacées et anastomosées entre elles, forment un lacis à larges mailles remplies d'une solution de mucine qui fait la base de la substance unissante; enfin, dans le *tissu réticulé*, les trabécules formées par les cellules devenues plus fibrillaires, enclosent une substance ou pulpe spéciale aux divers organes qu'il constitue, dans laquelle on trouve en énorme proportion, tantôt des globules blancs (glandes lymphoïdes), tantôt des cellules spéciales (cellules nerveuses).

La substance fondamentale et les éléments cellulaires spéciaux du tissu conjonctif peuvent, en outre, subir des modifications profondes, ou être remplacés par des éléments étrangers au tissu conjonctif; il en résulte de nouvelles variétés du tissu conjonctif qui n'existent qu'en des régions déterminées de l'économie, et qui peuvent, ou bien n'apparaître qu'à certaines époques de la vie, ou être spéciales à certaines classes d'animaux.

Toutes ces modifications, nous les qualifierons de normales, de *physiologiques*, puisqu'elles aboutissent à la production de tissus nouveaux que l'on trouve localisés aux mêmes endroits, chez tous les individus d'une même espèce.

Il est ensuite une autre classe de modifications qui ne surviennent que chez les individus malades, sous une influence morbide; ce sont là des variations *pathologiques* de composition du tissu conjonctif, très imparfaitement connues, et qui seront étudiées avec chacun des tissus modifiés qu'elles intéressent.

VIII. VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES.

Toutes les modifications du tissu conjonctif qui rentrent dans cette classe sont caractérisées par l'apparition, le dépôt, dans ses éléments, de matières qui lui sont étrangères; ce peuvent être des dépôts de *corps gras*, de *matières organiques cristallisées*, de *pigments*, de *sels calcaires*, de *carbonate terreux* et de *silice*.

A. DÉPÔTS DE CORPS GRAS DANS LE TISSU CONJONCTIF.

TISSU ADIPEUX.

I. CARACTÈRES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES.

Le tissu adipeux est formé de cellules rondes ou polygonales, plus ou moins remplies de matière grasse liquide. Ces cellules, de grand diamètre ($0^{mm},055$ à $0,13$), contiennent des gouttelettes de graisse plus ou moins grosses, réunies à l'état parfait en une seule et volumineuse gouttelette qui remplit le corps de

la cellule et refoule, contre la paroi, le noyau dont le diamètre varie de 0mm,001 à 0mm,013.

Les vésicules adipeuses sont généralement agglomérées en forme de grappes plus ou moins considérables (lobules graisseux), limitées par l'entre-croisement de traînées du tissu conjonctif.

On a vu que le tissu conjonctif renferme plusieurs sortes de cellules ; certaines d'entre elles s'infiltrent de graisse en proportion de plus en plus grande ; une fois gonflées entièrement par les corps gras et devenues rondes, elles constituent les cellules adipeuses. En résumé, le tissu adipeux est constitué par le tissu conjonctif dont les cellules se sont infiltrées complètement de graisses; mais toutes les cellules conjonctives ne sont pas prédisposées à cette infiltration, et tandis que celles du tissu conjonctif placé sous le derme se remplissent rapidement de corps gras sous l'influence d'un régime très abondant, les cellules des tendons gardent leur aspect primitif.

Chez les individus mal nourris ou épuisés par une longue maladie, la cellule adipeuse perd plus ou moins complètement son contenu graisseux; elle devient jaunâtre et se remplit peu à peu d'un liquide séreux qui remplace les corps gras disparus, et dans lequel le noyau vésiculeux devient souvent très nettement visible. La cellule ainsi modifiée peut de nouveau se remplir de graisse, si les conditions de nutrition de l'individu s'améliorent.

La membrane des cellules adipeuses est réfractaire à l'action de l'acide acétique étendu, et le noyau qu'elles renferment est très souvent difficile à discerner, surtout dans les vieilles cellules.

Ajoutons que les recherches récentes de l'histologie tendent à faire du tissu adipeux un tissu spécial bien distinct du tissu conjonctif et assimilable à un tissu glandulaire.

Les cellules adipeuses renferment ordinairement de la graisse liquide, transparente et très réfringente, dans laquelle se trouvent quelquefois des cristaux aiguillés et radiés de stéarine et de palmitine qui peuvent remplir complètement les cellules; cette cristallisation paraît ne se produire qu'après la mort.

II. ÉTAT DANS L'ORGANISME.

Le tissu cellulaire ou adipeux se trouve, dans le tissu conjonctif sous-cutané, en quantité très variable, suivant les diverses régions et les individualités. Il existe en abondance dans la cavité orbitaire de l'œil, sous la peau de la plante des pieds, aux fesses, dans les glandes mammaires, dans les feuillets de l'épiploon et autour du cœur et des reins, dans les poches adipeuses des articulations, etc.

Plus prononcée chez les femmes et les enfants que chez les hommes, plus forte dans l'âge moyen que dans la vieillesse, cette accumulation de graisses est sujette à de grandes variations; chez les individus obèses et chez les animaux en engraissement, elle se montre dans des régions où elle n'existe pas d'ordinaire, entre les muscles, dans le tissu conjonctif mou, mais surtout dans le tissu cellulaire sous-dermique et principalement dans la région abdominale.

III. ANALYSE IMMÉDIATE DU TISSU ADIPEUX.

On arrive facilement et pratiquement à retirer les *graisses* du tissu adipeux en le dilacérant pour déchirer les cellules, et le maintenant enfermé dans un nouet de linge sous de l'eau bouillante. Les matières grasses, plus légères, viennent se réunir à la surface de l'eau et sont facilement recueillies après refroidissement, sous la forme d'un gâteau plus ou moins solide suivant la proportion d'oléine qu'il renferme. En comprimant le gâteau entre des doubles de papier à filtre blanc, on en extrait l'oléine qui imbibe le papier. Ce papier plongé dans l'eau bouillante abandonne l'oléine qui vient surnager.

On trouve dans le nouet les membranes des cellules auxquelles on peut enlever entièrement la graisse qui les imprègne encore, à l'aide d'un dissolvant approprié, éther, essence de pétrole, chloroforme, etc.

On peut encore fondre à feu nu le tissu adipeux déchiré; mais dans ce cas, les corps gras subissent toujours une certaine altération due à l'élévation de température, altération qui se manifeste par une couleur plus foncée et une odeur spéciale; quant au tissu des cellules, il est entièrement modifié dans ses propriétés physiques.

Si l'on veut isoler la *paroi des cellules*, on traite le tissu adipeux par un mélange d'éther et d'alcool chaud qui laisse cette paroi sous la forme de membranes minces, homogènes et rétractiles.

Dans tous les cas, le produit obtenu renferme, outre les graisses proprement dites, des quantités toujours faibles, mais variables suivant les origines, de lécithine (traces), cholestérine et pigment. Le mélange, saponifié par la potasse alcoolique et évaporé à sec, est épuisé par l'éther qui enlève la cholestérine. Le savon insoluble dans l'éther est dissout dans l'eau, saturé par un courant d'acide carbonique, évaporé au bain-marie et repris par l'alcool qui dissout la glycérine et les savons et laisse le carbonate de potassium en excès. La solution aqueuse de l'extrait alcoolique, additionné d'un acide dilué, abandonne les acides gras insolubles qu'on sépare par les méthodes de Chevreul ou de Heintz (1).

On voit que, de tous les tissus de l'organisme, le tissu adipeux est celui dont la constitution histologique est la plus simple, et l'analyse immédiate ou séparation des éléments constituants la plus facile.

IV. PRINCIPES CHIMIQUES CONSTITUANTS DU TISSU ADIPEUX.

Les cellules du tissu adipeux se composent : 1° d'une *membrane d'enveloppe* de nature conjonctive, avec un noyau souvent imperceptible, et 2° de *corps gras* liquides contenus dans cette membrane.

(1) Chevreul, Heintz, *loc. cit.* (p. 412).

1° MEMBRANE D'ENVELOPPE.

La *membrane d'enveloppe* est réfractaire à l'action de l'acide acétique, des acides minéraux et de la potasse étendue; quelquefois cependant elle peut se dissoudre, ce qui montre la non-identité de la cellule conjonctive dont elle provient.

Elle est constituée par une substance gélatinisable, soluble dans l'eau bouillante, analogue aux fibrilles du tissu conjonctif, et d'une autre matière complètement insoluble dans l'eau bouillante et constituée par de l'élastine; sous l'influence du suc gastrique, elle est digérée en partie et dissociée avec résidu insoluble de substance élastique.

2° CORPS GRAS.

Le contenu des cellules adipeuses, liquide et transparent sur le vivant, se solidifie et devient opaque après le refroidissement du cadavre. Il est formé du mélange, en proportions variables, des trois principes gras: *tripalmitine* et *tristéarine* solides, *trioléine* liquide; Heintz (1) a prétendu que ce que Chevreul (2) avait pris pour de la *trimargarine* n'est qu'un mélange des deux homologues supérieur et inférieur, tripalmitine et tristéarine, et que cette margarine n'existe pas dans la graisse animale.

Mais ses expériences semblent démontrer qu'il existe de la palmitine et de la stéarine dans les graisses animales, et non pas absolument qu'il ne s'y trouve pas de margarine (3).

La plasticité des graisses animales, leur point de fusion dépendent évidemment de la proportion suivant laquelle se trouvent mélangés les principes gras solides et l'oléine, dont voici les points de fusion :

Tripalmitine, fond entre 46° et 62°,8, se solidifie à 45°-50°.
Tristéarine, — 51° et 66°,5, — 55°.
Trioléine, solide au-dessous de 0°, de — 3° à — 30°, suivant les origines.

C'est à l'oléine que la graisse humaine doit d'être liquide à la température du corps vivant et même au dessous.

Ces trois éthers de la glycérine (Berthelot) (4), dont ce n'est pas le lieu d'étudier les propriétés, sont souvent mélangés d'une petite quantité d'autres principes gras homologues, variables avec les espèces animales. Ainsi le beurre de vache renferme de la *butyrine*, de la *caproïne*, de la *capryline* et de la *caprine* qui sont absents ou n'existent qu'à l'état de traces dans les graisses de l'intérieur de l'économie; la graisse humaine renferme un peu de *caprylline* (Lerch); l'huile de dauphin contient de la *valérine*, qu'on retrouve dans l'huile de foie de morue; on trouve, dans la graisse d'oie, de la *butyrine* et de la *caproïne*

(1) Heintz, *Zeitsch. f. d. gesamm. Naturwissensch.*, t. VII, p. 352, 1852, et *Poggend. Ann.*, t. LXXXVII, p. 553.
(2) Chevreul, *Recherches chimiques sur les corps gras*, Paris, 1823.
(3) Consulter à ce sujet : Würtz, *Ann. de Chim. et Phys.* (3), t. XLII, p. 116.
(4) Berthelot, *Ann. de Chim. et Phys.* (3), t. XLI, p. 216, 1854.

(Gottlieb). Enfin, dans la moelle existerait l'éther glycérique d'un acide particulier, l'acide *médullique* $C^{21}H^{42}O^2$ appartenant encore à la série $C^nH^{2n}O^2$ (Eylerts) (1).

C'est à ces principes gras inférieurs que les graisses animales doivent leur saveur et leur odeur spéciales ; ainsi, la graisse de mouton, outre la stéarine, la palmitine et l'oléine, contient une faible proportion de l'éther glycérique d'un acide particulier, l'*acide hircique*, qui lui donne son odeur et sa saveur caractéristiques.

Les graisses animales sont souvent mélangées de lécithine et de cholestérine, mais surtout quand elles se trouvent dans un liquide, tel que le sang, ou dans un organe quelconque. Nous avons vu les procédés de séparation de ces principes accessoires.

3° PIGMENT JAUNE DES GRAISSES.

La graisse humaine est colorée légèrement par une *matière colorante jaune* ou lipochrome qui s'y trouve en quantité variable et qu'on en extrait de la manière suivante. On épuise la graisse par l'alcool bouillant absolu, on filtre et l'on précipite la solution alcoolique par l'eau. La solution aqueuse dans laquelle la matière colorante se trouve à côté de divers sels, et particulièrement du chlorure de sodium, présente nettement une réaction acide.

Cette substance possède l'odeur et la saveur de la bile, et, vu sa faible proportion, n'a pas été autrement étudiée (A. Gautier) (2). On la trouve dans la graisse de la plupart des espèces animales; elle est résorbée pendant l'amaigrissement, mais moins vite que la graisse elle-même.

V. COMPOSITION DU TISSU ADIPEUX ET DES GRAISSES.

Le tissu adipeux renferme en moyenne 30 p. 100 d'eau ; cette eau, contenue à l'état d'imbibition dans les membranes celluleuses, est dans un rapport sensiblement constant avec le poids de ces membranes, ainsi que le font voir les analyses suivantes de Schultze et Reinecke (3).

Poids de l'eau et des membranes dans le tissu adipeux.

ORIGINE	POIDS DE L'EAU	POIDS DES MEMBRANES
Bœuf	6,0	1
Porc	4,7	1
Mouton	5,8	1

(1) Eylerts, *Jahresbericht ü. Thierch.*, 1860, p. 325.
(2) A. Gautier, *Chim. Physiol.*, t. I, p. 335, 1874.
(3) Schultze et Reinecke, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXLII, p. 191.

La *proportion de corps gras* varie légèrement avec les origines du tissu adipeux; le tableau suivant résume à cet égard les chiffres obtenus par les auteurs précédents :

Quantité de graisse du tissu adipeux de divers animaux.

ORIGINE	GRAISSE	MEMBRANES	EAU
Mouton	79,56-94,51	0,77-4,03	»
Bœuf (lombes)	90,00-94,00	»	»
— (poitrine)	64,27	0,80-4,88	30
Porc	88,00-97,00	0,93-2,12	»

Malgré la diversité de leurs éléments constituants et les variations de proportion de ces éléments, les graisses possèdent sensiblement la même *composition centésimale*, comme le démontrent les analyses de Henneberg (1) :

Composition centésimale des graisses d'origines diverses (Henneberg).

ÉLÉMENTS	SUIF DE MOUTON	SUIF DE BOEUF	AXONGE
Carbone	76,61	76,50	76,54
Hydrogène	12,03	11,91	11,94
Oxygène	11,36	11,59	11,52
	100,00	100,00	100,00

Schulze et Reinecke (2) ont également effectué la détermination de la *composition élémentaire* des graisses animales ; nous réunissons leurs résultats dans le tableau suivant :

Composition des graisses animales (Schultze et Reinecke).

	BOEUF	CHEVAL	PORC	MOUTON	CHIEN	CHAT	HOMME	MOYENNE
Carbone	76,50	77,07	76,54	76,61	76,63	76,56	76,62	76,50
Hydrogène	11,90	11,69	11,94	12,03	12,05	11,90	11,94	12,00
Oxygène	11,59	11,24	11,52	11,36	11,62	11,44	11,44	11,50
Points de fusion	41°-50°	»	42,5-48°	41°-52,5	»	»	»	»

On a fait peu d'analyses immédiates des corps gras du tissu cellulaire de

(1) Henneberg, *Neue Beiträge zur Begründung einer rationellen Fütterung der Wiederkäuer*, Gottingen, 1870, p. 8.
(2) Schulze et Reinecke, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXLII, p. 191.

l'homme ; nous ne citerons que les chiffres obtenus par Langer, qui expriment les rapports des trois acides gras pour cent parties de leur mélange, tel qu'il existe en combinaison dans la graisse naturelle :

Proportion des acides gras, p. 100, dans la graisse humaine (Langer).

100 D'ACIDES GRAS RENFERMENT	ENFANT	ADULTE
Acide oléique	67,75	89,80
— palmitique	28,97	8,16
— stéarique	3,28	2,04

VI. VARIATION DE COMPOSITION DES GRAISSES DANS L'ESPÈCE HUMAINE ET DANS LA SÉRIE ANIMALE.

La composition des corps gras du tissu adipeux varie dans un grand nombre de conditions, parmi lesquelles on remarque principalement l'influence de la *situation dans l'économie*, de l'*âge*, de l'*espèce animale*, du *climat*, du *régime*.

a) *Influence de la situation dans l'organisme.* — Chez un même individu, et plus généralement dans une même espèce, les graisses des différentes parties du corps possèdent une composition variable due à des différences sensibles dans la proportion des principes gras immédiats, et particulièrement du principe liquide, l'oléine. Cette composition différente est marquée par des variations dans l'état physique de la graisse et dans son point de fusion.

La graisse du tissu cellulaire sous-cutané est plus riche en oléine, et par suite plus fluide que celle des parties profondes, et la matière grasse au milieu de laquelle est enfoui le rein est la plus consistante.

Cela coïncide avec les différences constatées par Henneberg dans les points de fusion de la graisse de mouton prise aux divers endroits du corps :

	Points de fusion.
Graisse sous-cutanée	27 à 31°
— prise autour des reins	37 à 43°
— de l'épiploon	34 à 39°

D'une façon générale, l'oléine domine aux extrémités et autour des articulations (huile de pied de bœuf), tandis que les principes solides se trouvent surtout dans les parties centrales où ils agissent comme organes de contention (suif des épiploons).

Voici, d'après Lebedeff (1), les proportions p. 100 d'acide oléique et d'acides gras solides qui se trouvent dans la graisse des diverses régions du corps :

Proportions d'acide oléique et d'acides gras solides dans les graisses (Lebedeff).

	ACIDE OLÉIQUE	ACIDES GRAS SOLIDES
Tissu cellulaire sous-cutané	79,3	15,7
Intestin	75,5	21,5
Foie gras	68,6	26,7
Lipome	67,0	28,2

Sans être aussi absolu que A. Gautier, qui prétend qu'il n'est pas deux points, chez un même animal, où la graisse soit exactement composée des mêmes principes gras en même proportion, et que chaque cellule adipeuse produit sa graisse spéciale, nous admettrons donc des différences manifestées non seulement par des variations des points de fusion et de solidification, mais aussi par des modifications de la saveur et de l'odeur des graisses; telle par exemple, la graisse sous-cutanée ou suif du mouton et la graisse sapide et agréable qui enveloppe les reins ou forme des masses agglomérées dans les interstices des muscles de la cuisse chez le même animal.

b) *Influence de l'âge.* — Les recherches de Langer semblent démontrer que, chez le nouveau-né, la proportion d'oléine des graisses est moins grande que chez l'adulte.

c) *Influence de l'espèce.* — La prédominance des principes gras solides ou liquides, dans une graisse, influe sur sa consistance relative et sur la solidification plus ou moins rapide après la mort.

Ainsi le tissu adipeux de l'homme, des carnivores et des pachydermes, riche surtout en palmitine, reste onctueux après la mort, tandis que celui des ruminants et des rongeurs, qui contient surtout de la stéarine, acquiert vite la consistance du suif. Enfin, la graisse des poissons et des cétacés, chargée surtout d'oléine, reste plus facilement liquide ou fluide (huile de poisson).

On a vu précédemment que certaines graisses animales renferment, outre les trois principes gras que l'on trouve dans tous, d'autres principes tels que la butyrine, la caprine, la valérine qui leur donnent leurs caractères plus spéciaux d'odeur et de saveur. Cette variété dans la composition explique les différences dans les points de fusion des graisses d'espèces diverses consignées dans le tableau suivant, emprunté à Hoppe-Seyler (2) :

(1) Lebedeff, *Med. Centralbl.*, 1882.
(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 629.

Points de fusion de différentes graisses animales.

ORIGINE DE LA GRAISSE	FUSION commençante	LIQUÉFACTION complète	POINT de solidification
Homme, tissu cellulaire sous-cutané	»	20-22°	12-15°
		15-18°	6-7°
— région du rein	»	25°	17°
Eléphant	28°	»	»
Chameau	22°,5	»	»
Bœuf	»	39°	37°
— moelle	»	45°	»
Cheval	32°	»	30°
— moelle	»	65°	84°?
Veau	52°	»	»
Porc	»	40°	»
Mouton	»	50°	»
Jaguar	»	»	29°,5
Chien	»	22°,5	»
Renard	27°	54°	37-41°
Blaireau	9°	»	»
Lièvre	26°	»	»
Oie	»	24-26°	»
Poissons	»	43°	»
Canards	»	35°	»
Cantharides	»	34°	32°

d) Influence du climat; milieu ambiant. — La température du milieu habituel dans lequel vit une espèce exerce une action manifeste, non sur l'état physique, mais sur la composition chimique de la graisse du corps. Il fallait s'attendre à trouver que, pour maintenir dans un état physique identique les corps gras d'animaux vivant à des latitudes très différentes, la nature modifiait tout simplement les proportions d'oléine et des principes gras solides, augmentant la partie liquide dans les climats froids, et les principes solides dans les pays chauds. On a constaté effectivement que le suif des moutons d'Espagne est plus riche en palmitine et stéarine que celui des moutons du Nord, qui contient plus d'oléine.

C'est pour la même raison que les graisses enfermées au milieu du corps contiennent moins d'oléine que celles qui, placées sous la peau, sont soumises à un refroidissement plus intense ; on peut encore invoquer cette théorie pour expliquer la prédominance relative de l'oléine dans la graisse des poissons et des cétacés toujours plongés dans un milieu relativement plus froid que l'air extérieur.

e) Influence du régime. — Müntz (1) a observé que la graisse des animaux en état d'engraissement contient plus d'oléine et moins de principes solides que celle des animaux maigres de même sexe et de même âge.

(1) Müntz, *Compt. rend.*, t. XC, p. 1175, 1880.

VII. DE LA GRAISSE EN DEHORS DU TISSU ADIPEUX.

Outre son accumulation dans le tissu adipeux, la graisse est répandue dans tout l'organisme, dans tous les liquides (sauf l'urine) comme dans les tissus, sous forme de gouttelettes libres ou renfermées dans les cellules non adipeuses les plus diverses.

On en trouve dans le sang, le chyme, le lait, la salive, le mucus, les diverses sérosités, les épithéliums de l'estomac et de l'intestin, les globules rouges et blancs du sang, la moelle des os, les tumeurs diverses ; à l'état pathologique, elle se rencontre en quantité anormale dans les éléments cellulaires de tous les tissus affectés de ce que l'on appelle la *dégénérescence granulo-graisseuse*, ou en train de se détruire, par exemple dans le foie, le cœur, les globules sanguins, etc.; elle peut s'accumuler pour former des tumeurs (*lipomes*) dans des endroits où l'on ne trouve pas normalement de graisse en quantité appréciable.

a) *Proportion des corps gras répandus dans l'organisme.* — Les corps gras sont répartis en quantité très variable dans les divers tissus et liquides de l'économie ; le tableau suivant, emprunté à Gorup-Besanez (1), donne les quantités croissantes de graisses que renferment, en moyenne, les diverses parties de l'organisme :

Proportion de graisse, p. 100, contenue dans les liquides et tissus de l'économie.

Sueur	0,001	Foie (homme)	2,4
Corps vitré de l'œil	0,002	Muscles (homme)	3,3
Salive	0,02	Poils	4,2
Lymphe	0,05	Lait	4,3
Synovie	0,06	Pie-mère	5,5
Eau amniotique	0,06	Cerveau	8,0
Chyle	0,20	Œuf de poule	11,6
Mucus	0,30	Substance blanche du cerveau	20,0
Sang	0,40	Nerfs	22,1
Cartilages	1,3	Moelle allongée	25,6
Os	1,4	Tissu adipeux	82,7
Bile humaine	1,4	Moelle des os	96,0
Cristallin	2,0		

Les chiffres qui précèdent n'ont, bien entendu, aucune valeur absolue et n'expriment que des données approximatives, d'autant plus que les auteurs ont souvent compté, comme matière grasse, tout ce qui se dissolvait dans l'alcool et dans l'éther. Or, c'est précisément dans le cas où la quantité de matière grasse réelle est très faible, comme dans le sang, le chyle, etc., que la cholestérine et la lécithine qui l'accompagnent souvent deviennent relativement plus appréciables et vicient d'autant plus les résultats.

(1) Gorup-Besanez, *Chim. physiol.*, trad. franç., t. I, p. 239.

b) Quantité totale de graisse de l'organisme. — Cette quantité est essentiellement variable suivant l'état physiologique de l'individu ; elle sera beaucoup plus considérable chez un individu bien nourri, ne travaillant guère et manifestant des tendances à l'obésité, que chez un ouvrier fatiguant beaucoup ou que chez un homme émacié par les privations.

Burdach évalue la totalité des graisses, chez l'homme à l'état normal, à 1/20e ou 5 p. 100 du poids total du corps. Moleschott abaisse cette proportion à la moitié, soit 1/40e ou 2,5 p. 100. Ces chiffres seraient beaucoup trop faibles, d'après Bischoff qui admet la répartition suivante de la graisse, dans les diverses parties du corps d'un individu de 33 ans, pesant 68kg,65 :

Poids total de graisse chez un individu pesant 68kg,65.

TISSUS ET ORGANES	POIDS DE GRAISSE en grammes
Squelette	2.617,2
Muscles	636,8
Centres nerveux	226,9
Autres organes	73,2
Tissu adipeux (12.570gr)	8 809,5
Total	12.363,5

Ces 12kg,363 de graisses représentent 18 p. 100 du poids du corps entier ou 44 p. 100 du poids de la substance sèche. Les 8kg,809 de graisse du tissu adipeux proviennent d'une masse de 12kg,570 de ce tissu à 29,92 p. 100 d'eau.

La proportion normale de graisse peut doubler et même aller au delà, chez les individus obèses; une augmentation du même genre encore plus prononcée se manifeste dans les tissus infiltrés de graisse ; ainsi, tandis que le foie normal ne contient que 2,4 p. 100 de corps gras, la proportion peut s'élever à 17 p. 100 dans les foies gras. On remarque alors que l'infiltration *graisseuse* se manifeste de la même façon que dans les cellules adipeuses, pendant l'engraissement ; la cellule hépatique se remplit peu à peu de graisses qui finissent par former une grosse gouttelette qui gonfle l'enveloppe et refoule contre elle les éléments du protoplasma et le noyau qui s'effacent presque complètement.

VI. ORIGINE ET FORMATION DES GRAISSES.

1° RAPPORT ENTRE LES GRAISSES DES TISSUS ET LES GRAISSES DES ALIMENTS.

Les corps gras pénètrent en nature dans l'économie par les aliments, et il

semble que, chez les carnivores, la graisse de l'alimentation puisse suffire pour fournir toute la graisse de l'organisme.

Hoffmann (1), Voit et Pettenkofer (2) ont démontré que des chiens maigres, uniquement nourris de corps gras ou de lard, fixent jusqu'à 50 ou 60 p. 100 de la graisse alimentaire.

Mais en est-il toujours de même, et peut-on admettre que, chez les herbivores, les graisses accumulées pendant la période du graissage proviennent entièrement des corps gras de leurs fourrages, comme le croyaient Dumas (3), Boussingault, Payen (4), Tiedmann et Gmelin, jusque vers 1842?

Évidemment non, ainsi que le démontre l'analyse immédiate du fourrage qui ne contient qu'une proportion assez faible de corps gras. Il faut donc que les animaux fabriquent la graisse de toute pièce; c'est Liebig (5) le premier qui émit cette opinion, que vinrent vite confirmer les expériences de Magendie (6), de Boussingault (7), de Persoz (8) et de Playfair (9).

Dès 1807, Huber, de Genève, faisait fabriquer de la cire par des abeilles exclusivement nourries de sucre pur; cette expérience, malheureusement restée inaperçue, mais répétée et confirmée en 1843 par Dumas et Milne-Edward (10), donnait la première preuve que les corps gras ou éthers analogues peuvent être formés de toutes pièces, dans un organisme animal, aux dépens d'un hydrocarboné.

Du reste, bien que l'assimilation directe des graisses de l'alimentation soit très probable, il est des faits assez nombreux qui viennent le plus souvent prouver, mais quelquefois combattre l'exactitude de cette hypothèse cependant très plausible.

Fr. Hoffmann (11) ayant observé que, chez un chien inanitié, il y a tout d'abord destruction de la provision de glycogène, puis des graisses, et que ce n'est que quand toute la réserve graisseuse a disparu, complètement brûlée, que la sécrétion azotée, qui a d'abord diminué pour se maintenir à un certain minimum fixe, pendant un temps variable de 4 à 6 semaines, augmente tout d'un coup, par suite de l'usure des matières protéiques jusque-là préservées par la provision de graisse, a démontré qu'à partir de ce moment on ne trouve plus de graisse dans aucun organe de l'animal sacrifié. Mais si, au lieu de le tuer, on l'alimente pendant 5 jours avec une nourriture riche en graisse et pauvre en matières

(1) Hoffmann, *Ueberg. v. Nahrungsfett i. d. Zellen der Thierkœrpers*, München, 1872.

(2) Voit et Pettenkofer, *Sitz. d. Münch. Akad.*, t. I, p. 547, 1863 et nov. 1867; — *Ann. d. Chem. und Pharm.*, suppl. 1862-1863, et Voit, *Zeitsch. f. biolog.*, t. V, p. 79.

(3) Dumas, *Compt. rend.*, t. XV, p. 792.

(4) Dumas, Boussingault et Payen, *Compt. rend.*, t. XVI, p. 345, et Boussingault, *Compt. rend.*, t. XX, p. 1726.

(5) Liebig., *Lettres sur la chimie*, II; *Compt. rend.*, t. XVI, p. 552 et 663, 1843, et *Ann. d. Pharm.*, t. LIV, p. 845.

(6) Magendie, *Compt. rend.*, t. XVI, p. 554, 1843.

(7) Boussingault, *Recherche sur la formation des graisses chez les animaux*, Paris, 1845.

(8) Persoz, *Compt, rend.*, t. XXI, p. 20, 1845.

(9) Playfair, *Philosoph. Magaz.*, t. XXVIII, p. 281.

(10) Dumas et Milne-Edward, *J. de Pharm. et Chim.*, (3), t. XIV, p. 400; et *Ann. des sc. natur.* (2), t. XX, p. 174, 1842.

(11) Fr. Hoffmann, *Zeitsch. f. Biolog.*, t. VIII, p. 153, 1872.

protéiques et bien dosée, de telle sorte qu'il absorbe pendant ce temps 1.854 grammes de graisse et 354 grammes d'albumine, on trouve à ce moment, dans ses tissus, une réserve de 1.353 grammes de graisse nouvellement déposée, qui ne peut évidemment provenir des albuminoïdes, et trouve sa seule origine possible dans la graisse de la nourriture.

Pettenkofer et Voit (1) sont arrivés à la même conclusion dans leurs expériences d'alimentation ; chez un chien nourri avec de la graisse et un peu de viande, ils n'ont pas trouvé, dans les excrétions, la totalité du carbone ingéré ; une notable proportion s'était localisée dans les tissus, certainement sous la forme de graisse qui ne pouvait provenir de la faible quantité d'albumine ingérée ; les tissus devaient donc avoir retenu de la graisse des aliments.

Plus tard, Lebedeff (2) nourrissant des chiens, d'abord soumis à un mois de jeûne, avec de la viande maigre additionnée de graisse de mouton ou d'huile de lin, a pu retirer de leur tissu adipeux des corps gras ressemblant à cette graisse de mouton ou à l'huile, ce qui tend à prouver le passage direct de la graisse de l'alimentation dans les cellules adipeuses.

Munk (3), reprenant les expériences de Lebedeff, a nourri un chien préalablement dégraissé par le jeûne absolu, avec un mélange de viande et d'huile de colza ; il a retiré, de l'économie de l'animal sacrifié, de la graisse au 4/5ᵉ liquide à la température ordinaire, contenant 82,4 p. 100 d'acide oléique et 12,5 p. 100 d'acides gras solides, tandis que la graisse normale du chien ne renferme que 65,8 p. 100 d'acide oléique pour 28,8 p. 100 d'acides solides ; de plus, l'auteur a réussi à démontrer la présence, dans cette graisse, de l'acide *érucique* spécial à l'huile de navette et qui manque dans la graisse animale.

Cependant Wurtz et Colin n'ont pu caractériser l'acide ricinoléique dans la graisse de ruminants nourris avec des tourteaux de ricin, et Radziejewski n'a pu retrouver l'acide érucique chez un animal traité d'une façon analogue et nourri avec de la viande additionnée d'huile de navette.

Szubotin (4) a obtenu également un résultat négatif en ajoutant du blanc de baleine à l'alimentation, excepté cependant pour le mésentère et l'épiploon où il retrouva des traces de spermaceti.

Quelque variée que soit l'alimentation des herbivores et, jusqu'à un certain point, des autres animaux, les graisses qu'ils accumulent dans leur économie sont à peu près constamment les mêmes, et les divergences qu'on constate chez un même animal, entre les corps gras des diverses régions, restent les mêmes.

Ce sont là des arguments qui ne viennent pas plaider en faveur de l'assimilation directe des corps gras, bien que Lebedeff ait observé que l'huile d'olive, l'huile de lin, etc., introduites dans l'alimentation, passent directement dans le lait.

L'expérience démontre d'ailleurs que, chez les vaches fourragées avec des tourteaux de graines oléagineuses, le lait qu'elles fournissent prend souvent

(1) Pettenkofer et Voit, *Zeitsch. f. Biolog.*, t. IX, p. 1, 1873.
(2) Lebedeff, *Uber. Fettansatz in Thierkorper*, *Med. Centralbl.*, 1882.
(3) Munk, *Virchow's Archiv.*, t. XC, p. 407, 1884.
(4) Szubotin, *Arch. f. path. Anat.*, t. XXXVI, p. 561, 1886, et *Zeitschr. f. Biologie*, t. VI, p. 73.

une odeur et une saveur caractéristiques qui rappellent complètement celles du tourteau; mais rien ne prouve que cette odeur et cette saveur soient dues au corps huileux du tourteau plutôt qu'à un principe aromatique développé par la température élevée à laquelle on a broyé les graines dans le moulin à huile (Garnier).

Ledebeff (1) a prétendu que les corps gras accumulés en certaines régions (tissu cellulaire sous-cutané, épiploon, tissu périrénal, etc.) constituent une réserve qui peut se transporter en d'autres endroits plus ou moins éloignés du corps de l'individu, par exemple dans le foie atteint de dégénérescence graisseuse; il n'a fourni, il est vrai, aucune démonstration directe de son dire.

Quoiqu'il en soit de l'assimilation directe des graisses de l'alimentation, il est certain que, chez les herbivores en particulier, la quantité de corps gras qui préexiste dans le fourrage est absolument insuffisante pour expliquer l'engraissement; les graisses accumulées dans leurs tissus se forment donc en partie de toutes pièces dans le corps de l'animal; il reste à en déterminer l'origine et le mode de production. Pour cela, nous devons nous adresser aux deux groupes de principes qui existent à côté des graisses, dans notre alimentation, et chercher quel rôle les matières albuminoïdes et les hydrocarbonés jouent dans la formation des corps gras.

2° TRANSFORMATION DES MATIÈRES ALBUMINOÏDES EN GRAISSES.

Il est certain, et les expériences de Voit et Pettenkofer sont là pour le démontrer, que l'on peut augmenter sensiblement le poids d'un animal, l'engraisser en partie, sinon complètement comme par un régime mixte, en le nourrissant exclusivement de viande exempte de corps gras; il faut seulement augmenter notablement le poids de matières albuminoïdes fournies à l'économie.

Passons en revue les arguments les plus sérieux invoqués pour démontrer que la graisse peut provenir des matières albuminoïdes alimentaires ou faisant déjà partie de l'organisme.

a) *Formation d'adipocire aux dépens des tissus azotés du corps.*

L'adipocire ou graisse de cadavre prend naissance dans certaines conditions de milieu qui, toutes, se résument à la présence de l'eau en abondance (eau courante, terrain imprégné d'eau, etc.). Les organes, et en particulier les muscles, se transforment en une matière homogène, absolument semblable à la cire ou au suif, et affectant le plus souvent la forme primitive des organes. Cette matière n'est pas un véritable corps gras, mais un savon de chaux et d'ammoniaque des acides gras, palmitique (97 p. 100) et stéarique. Quoiqu'il en soit, la proportion de graisse normalement contenue dans les organes, et surtout dans les muscles, est absolument insuffisante pour expliquer la formation de l'adipocire que l'on a rattachée alors à une transformation, sur place, des matières

(1) Lebedeff, *Arch. von Pflüger*, t. XXXI, 1883; et *Arch. f. Physiol.*, 1883.

albuminoïdes des tissus [Quain (1), Virchow (2)]. Contestée par divers auteurs, Wetherill (3), Erman (4), Lebedeff (5), cette explication a trouvé une confirmation dans l'observation suivante, de Voit : Des poumons de chevreuil, après un séjour prolongé dans l'eau d'un lac de montagnes, ont été retrouvés complètement transformés en adipocire.

Les bactéries de la fermentation anaérobie, qui détruisent aussi bien les corps gras que les matières albuminoïdes, possèdent donc la propriété de transformer la matière azotée du muscle en acides gras, mais non en graisses (Gautier et Etard) (6). Cette intervention des bactéries dans la production de l'adipocire explique peut-être le rôle que paraît jouer la qualité de certaines eaux dans cette transmutation ; on a remarqué, par exemple, qu'il existe à Oxford certaine fontaine où les pièces anatomiques qu'on y conserve plongées sous l'eau se convertissent rapidement en gras de cadavre.

b) *Formation de graisse aux dépens de la caséine des fromages.*

C'est à Blondeau (7) qu'on doit l'observation de l'augmentation des graisses dans le fromage de Roquefort, pendant sa maturation, et de la diminution corrélative de la caséine, observation confirmée plus tard par Kemmerich (8) ; malheureusement cette augmentation a été niée par Brassier (9), puis par Duclaux ; et il résulte des recherches de Nadina Sieber (10) et de Kellner (11) que l'augmentation des graisses dans le fromage n'est qu'apparente et due à leur constance, alors que le fromage exposé à l'air perd de l'eau et des produits de transformation de la caséine.

c) *Dégénérescence graisseuse des organes.*

On a vu que la transformation graisseuse est un des procédés de la mort des éléments anatomiques, et que, dans quelques cas comme dans l'intoxication par le phosphore, l'arsenic et l'antimoine, certains éléments anatomiques, notamment les cellules du foie, du cœur, etc., subissent une dégénérescence graisseuse très intense. Il en est de même des cellules du testicule après l'opération du bistournage qui supprime l'afflux du sang dans l'organe.

Cette rapide altération ne concorde guère avec l'insolubilité de la matière grasse qui paraît s'opposer à son passage au travers des parois cellulaires, et s'explique plus facilement et d'une manière plus logique par la transformation chimique du protoplasma des cellules, qu'elles soient vieilles ou que leur vitalité soit profondément atteinte par un processus pathologique.

(1) Quain, *Med. Chem. Transact.*, 1850, p. 141.
(2) Virchow, *Verhandl. d. Würzb. phys. med. Gesel.*, t. III, 1852.
(3) Wetherill, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. LXVIII, p. 26.
(4) Erman, *Vierteljahrs. f. ger. Med.*, 1882.
(5) Lebedeff, *loc. cit.*
(6) A. Gautier, *Ch. biolog.*, p. 61, 1892.
(7) Blondeau, *Ann. de Chim. et Phys.*, t. I, 208, 1864.
(8) Kemmerich, *Med. Centralbl.*, 1867, n° 127.
(9) Brassier, *Ann. de Chem. et Phys.*, t. II, p. 270, 1865.
(10) Nadina Sieber, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXI, 1880.
(11) Kellner, *Landwirthsch. Versuchsstat*, t. XXV, 1880.

Bauer (1) a donné une preuve expérimentale de la production des graisses aux dépens des albuminoïdes par voie de dégénérescence. Des chiens dégraissés par un jeûne préalable de 12 jours ont été intoxiqués par injection sous-cutanée d'huile phosphorée administrée à petites doses, pendant plusieurs jours de suite; sous l'influence du phosphore, la sécrétion azotée par les urines monta au double de ce qu'elle était auparavant (2), tandis que l'absorption d'oxygène et la production d'acide carbonique diminuèrent de moitié. Les animaux sacrifiés ensuite étaient le siège d'une dégénérescence graisseuse de tous les organes; le tissu musculaire, en particulier, et le foie contenaient, à l'état sec, les proportions respectives de 42,4 et 30 p. 100 de graisses, au lieu de 16,4 et 6,4 p. 100 qu'on trouvait chez le chien normal. Le phosphore est donc certainement la cause d'une transformation, sur place, des matières protéiques en graisses. Ces résultats ont été vérifiés et confirmés par Cazeneuve (3).

L'arsenic et l'antimoine, non pas seulement à l'état métallique, mais sous la forme de dérivés oxygénés, paraissent agir de la même façon que le phosphore (4).

d) *Expériences d'alimentation.*

Playfair a démontré, l'un des premiers, que la quantité de beurre contenue dans le lait des vaches laitières est beaucoup plus forte que celle qui se trouve dans leur fourrage; Szubottin (5) et Kemmerich (6) ont observé ensuite, sur des chiennes, que l'alimentation azotée augmente la richesse du beurre dans le lait, tandis qu'une nourriture surabondante en hydrates de carbones ou en corps gras diminue considérablement la fonction lactée.

Tscherinoff a engraissé des poulets en les gavant avec des matières albuminoïdes parfaitement privées de corps gras au moyen de l'éther.

Szubottin a montré encore qu'un chien, soumis d'abord à un long jeûne, puis alimenté avec de la viande maigre additionnée d'huile de palme sans stéarine, ou de savon sans acide oléique, reconstitue son tissu adipeux dans lequel on trouve, après quelques jours de régime, de la stéarine dans le premier cas, de l'oléine dans le second; il en conclut à la formation de ces graisses aux dépens des principes de la viande.

L'alimentation forcée avec la poudre de viande, chez les phtisiques, détermine de l'embonpoint chez les malades qui peuvent suivre ce régime recommandé par Debove (7).

Fr. Hoffmann (8) a observé que les œufs de la *Muscida vomitoria* recueillis en été sur un cadavre putréfié à l'air, cultivés sur du sang jusqu'à éclosion des

(1) Bauer, *Zeitsch. f. Biolog.*, t. VII, p. 63, 1871 et t. XIV, p. 527, 1878.

(2) Storch avait démontré l'augmentation de la sécrétion azotée sous l'influence du phosphore dès 1865; voir *Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, t. II, p. 264, 1867.

(3) Cazeneuve, *Rev. mens. de méd. et de chir.*, t. IV, p. 265 et 444, 1880.

(4) Voir à ce sujet : Gähtgens, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1875, p. 529, et 1876, p. 321; *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. V, p. 833, 1876; — Kossel, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. V, p. 128, 1876; — Salkowski, *Virchow's Arch.*, t. XXXIV, p. 73, 1865.

(5) Szubottin, *Arch. f. pathol. Anat.*, t. XXXVI, p. 561, 1866.

(6) Kemmerich, *Centralbl. f. d. Med. Wiss.*, 1866, p. 465 et 1867, p. 127.

(7) Debove, *Union médicale*, 1881, n[os] 161 et 162; 1882, n[os] 101 et 102.

(8) Fr. Hoffmann, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VIII, p. 159, 1872.

larves, accumulaient de la graisse en telle proportion que les larves en renfermaient dix fois plus que les œufs dont elles provenaient et que le sang dont elles s'étaient nourries, œufs et sang réunis.

Les résultats les plus démonstratifs ont été obtenus par Voit et Pettenkofer (1) dans leurs recherches sur la respiration. Ils ont démontré que, chez des chiens nourris avec de la viande dégraissée, l'azote des aliments passait en entier dans les urines et dans les fèces, tandis que le carbone ingéré ne se trouvait qu'en partie dans les produits de la respiration et de la perspiration cutanée; la conclusion s'impose : une partie du carbone est restée emmagasinée dans le corps sous la forme de corps gras.

Voici d'ailleurs une des expériences de Voit (2), sur le chien, qui met en évidence l'influence bien nette de l'alimentation avec de la viande sur la quantité de graisse fixée par l'organisme :

ALIMENTATATION QUOTIDIENNE		QUANTITÉ DE GRAISSE fixée dans les tissus
AMIDON	VIANDE	
379 grammes	211 grammes	24 grammes
379 —	608 —	55 —
379 —	1469 —	112 —

Les quantités de corps gras fixées dans l'organisme paraissent bien proportionnelles à la richesse de l'alimentation en matières albuminoïdes.

Sans chercher à expliquer par quel processus (3) s'effectue la transformation des matières albuminoïdes en corps gras, nous admettrons, en nous basant tout spécialement sur les expériences d'alimentation résumées précédemment et qui, seules, sont probantes, qu'*une partie des graisses provient des albuminoïdes de l'alimentation*.

On a voulu calculer théoriquement dans quelle proportion l'albumine se transforme en graisse. Voit et Henneberg ont admis un maximum théorique de 51 de graisse p. 100 de matière azotée; mais ce chiffre est manifestement exagéré, et l'expérience directe a donné à Voit une proportion beaucoup plus modérée, de 8 à 12 p. 100 et souvent même au-dessous.

(1) Voit et Pettenkofer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VI, p. 377, 1870 ; t. VII, p. 433 et 487, 1871.

(2) Voit, *Ueber die Fettbildung im Thierkorper*, *Sitzungsb. d. Bayer. Akad.*, 1867 ; *Zeitsch. f. Biol.*, t. V, 1869.

(3) Voit (*Zeitsch. f. Biol.*, t. V, p. 79) et Henneberg (*loc. cit.*) ont admis la possibilité d'un dédoublement des matières albuminoïdes en matières grasses et en urée, celles-ci renfermant tout l'azote de la matière protéique, ce qui est probable ; Hoppe-Seyler (*Physiol. Chem.*, p. 1005) fait remarquer que ce mode de dérivation des graisses n'est qu'une simple hypothèse ; Würtz suppose qu'on pourrait faire intervenir, dans la formation de la graisse aux dépens des albuminoïdes, la substance dextriniforme, voisine des hydrocarbonés, que Schützenberger a trouvée parmi les produits de dédoublement par hydratation de ces matières protéiques. (*Ch. biologique*, p. 543, 1885.)

Kühne (1), Fleischer (2) et Stohmann (3), ont calculé que un tiers seulement de la matière grasse contenue dans le lait de vache se forme aux dépens des matières albuminoïdes de l'organisme, les deux autres tiers étant couverts par la graisse et l'ensemble des matières albuminoïdes contenues dans l'intestin et provenant des aliments; cette proportion paraît exagérée après les expériences de Voit et Pettenkofer.

3° TRANSFORMATION DES HYDRATES DE CARBONE EN GRAISSES.

Liebig le premier, se basant sur la prédominance considérable des hydrates de carbone dans l'alimentation des herbivores à l'engrais, a émis l'opinion que ces substances peuvent se transformer en corps gras; cette opinion admise pendant longtemps a été, sinon absolument combattue, du moins profondément modifiée par les recherches de Voit.

On a invoqué, en faveur de la production des graisses animales par les hydrates de carbone, amylacés et sucres, une nouvelle série d'arguments que nous allons encore passer en revue comme nous l'avons fait pour les matières albuminoïdes.

a) *Production de cire d'abeilles par une alimentation sucrée.*

Bien que ce ne soit pas un corps gras, la cire s'en rapproche par la présence d'un éther à noyau très riche en carbone, le palmitate de myricyle. On a parlé déjà des expériences de Huber, confirmées par Bretonneau, Gundelach, puis par Dumas et Milne-Edward, qui démontrent qu'avec une alimentation exclusive de miel ou de sucre, les abeilles n'en continuent pas moins à fabriquer de la cire en quantité considérable. D'après Erlenmeyer et Planta, cette cire ne provient pas des matières albuminoïdes de l'organisme des abeilles, comme l'objectait Voit.

b) *Production de graisses aux dépens d'hydrocarbonés par les végétaux.*

Pasteur, puis Duclaux, ont montré qu'une trace de levure, ensemencée dans un milieu aqueux ne contenant que du sucre candi et de l'extrait de levure absolument privé de graisse, donne, par prolifération, de la levure nouvelle qui renferme de 1 à 2 p. 100 de corps gras. On sait d'ailleurs que, pendant la maturation, la mannite est remplacée par l'huile dans les olives, l'amidon par l'huile dans un certain nombre de graines.

c) *Expériences d'alimentation.*

L'observation vulgaire a prouvé depuis longtemps que, chez les herbivores qui engraissent si facilement, les féculents dominent dans l'alimentation et sont, de toutes les substances alimentaires, celles qui produisent le plus rapidement

(1) Kühne, *Landw. Versuchsst.*, t. X, p. 418, 1868.
(2) Fleischer, *Arch. f. pathol Anat.*, t. LI, p. 30.
(3) Stohmann, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VI, p. 204.

la polysarcie. Le même phénomène se manifeste chez les carnivores, dès qu'aux albuminoïdes de la nourriture habituelle on ajoute des hydrocarbonés à dose un peu forte.

Persoz et Boussingault ont démontré les premiers que l'on trouve, chez les oies et les porcs nourris surtout avec des amylacés tels que les pommes de terre, une quantité de graisse très supérieure à celle qui préexistait dans leur alimentation. On connaît d'ailleurs, chez l'homme, l'influence des féculents, de la dextrine, de la bière sur la production des corps gras (nourrices).

Dans tous les cas, pour que l'engraissement se produise, l'alimentation doit être normale, c'est-à-dire mixte. Outre les hydrocarbonés, elle doit contenir des graisses et des matières albuminoïdes; et Furstenberg a établi que le régime le plus favorable à l'engraissement contient trois parties d'hydrocarbonés pour une de matières albuminoïdes.

Ces proportions peuvent varier entre certaines limites, d'ailleurs assez étroites, en dehors desquelles l'assimilation ne se produit plus dans des conditions convenables. Ainsi Pettenkofer et Voit ont montré qu'un chat nourri exclusivement de pain donné en abondance, finissait par mourir inanitié, au bout de trois semaines, dans un état d'amaigrissement poussé à l'extrême.

Gilbert et Lawes ont établi que les animaux de ferme ne graissent pas ou mal, si leur alimentation est exclusivement azotée.

Enfin, dans ces derniers temps, des expériences directes sur la production de la graisse par les hydrocarbonés ont été faites par Hennebert et Stohmann qui ont montré que les bœufs nourris de foin et de paille digèrent à peu près moitié de la cellulose concrète du fourrage qu'ils ingèrent, et la transforment en corps gras; — par Tscherwinsky (1), qui a engraissé des poulets de la même portée exclusivement en les nourrissant pendant quatre mois avec de l'orge dont la quantité totale ingérée renfermait moins du 1/10e de la graisse accumulée chez les animaux; — par Chaniewski (2), sur des oies dont 71 à 86 p. 100 de graisse provenaient des hydrates de carbone; — par Meissl et Strohmer (3) qui, dans des conditions défavorables, ont trouvé chez des porcs que les hydrocarbonés fournissent sept à huit fois plus de graisse que les albuminoïdes; — enfin par Munk (4) puis par Rubner (5) qui ont obtenu des résultats analogues avec le chien.

Voit (6) a fait, contre la transformation des hydrates de carbone en graisses, un certain nombre d'objections sérieuses dont voici les principales :

1° Les hydrocarbonés ne peuvent guère servir à fabriquer de la graisse parce que, d'une part, leur sort est d'être brûlé dans l'organisme, et, d'autre part, parce qu'ils sont beaucoup plus riches en oxygène que les corps gras qui devraient en dériver par une désoxydation ;

2° Dans la plupart des expériences sur l'engraissement des animaux, et particulièrement dans celles de Boussingault sur les porcs, et de Boussingault et

(1) Tscherwinski, *Landw. Versuchsstation*, t. XXIX, p. 317, 1883.
(2) Chaniewski, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 179, 1884.
(3) Meissl et Strohmer, *Monatsch. f. Chem.*, t. IV, 1883.
(4) Munk, *Arch. de Virchow*, t. CI, 1835.
(5) Voit, *loc. cit.*
(6) Rubner, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXII, p. 272, 1883.

Persoz sur les oies et les canards, l'action des hydrocarbonés ne se montre efficace que si on leur adjoint une certaine proportion de graisse ou une quantité suffisante d'albuminoïdes;

3° La quantité de graisse formée dans l'économie n'est pas du tout proportionnelle à celle des hydrocarbonés des aliments ingérés, ainsi que le montre l'expérience suivante, sur le chien soumis à une alimentation mixte (résultats exprimés en grammes).

ALIMENTATION QUOTIDIENNE		QUANTITÉ CORRESPONDANTE DE	
amidon	viande	graisse fixée	acide carbon. éliminé
379	211	24	546
608	193	22	799

Théorie de Voit. — De ses expériences, Voit conclut que la transformation des hydrocarbonés en graisse, dans l'organisme, est exceptionnelle et ne se produit qu'alors que les graisses et les matières albuminoïdes deviennent insuffisantes dans l'alimentation. Dans les conditions ordinaires, les graisses dérivent presque uniquement des corps gras et des albuminoïdes alimentaires; et les hydrates de carbone ont pour but, en s'oxydant avec plus de facilité que les autres espèces alimentaires, d'empêcher l'oxydation des graisses formées par le dédoublement des albuminoïdes.

On trouvera, dans le tableau suivant, les résultats d'une des séries des expériences sur le chien, sur lesquelles Voit a étayé sa théorie :

QUANTITÉ d'hydrocarbonés	ALIMENTATION		QUANTITÉ DE GRAISSE FIXÉE	
	amidon	viande	absolue	p. 100 d'albumine
1° Forte proportion.	344	400	40	10
	379	800	72	9
	379	1800	144	8
2° Faible proportion.	210	400	0	0
	167	500	10	2
	162	1500	45	3

Avec une forte proportion d'hydrates de carbone, on voit la quantité absolue de graisse fixée dans l'organisme croître à peu près comme la proportion de viande de la ration journalière, tandis que, avec une faible proportion d'hydrocarbonés, les quantités de graisse fixées baissent considérablement par rapport à la ration de viande ingérée.

Les hydrocarbonés jouent donc, à l'égard des autres aliments, un rôle d'épargne bien marqué, et favorisent l'assimilation et la fixation des graisses; mais inversement, il est des cas où les matières albuminoïdes et les graisses peuvent jouer,

ensemble ou séparément, un rôle analogue pour les hydrocarbonés. Comme exemple de ce cas inverse, nous pouvons citer les quantités énormes d'huile de phoque que boivent les indigènes du Groënland et de graisse de rennes que consomment les Lapons pour résister aux températures rigoureuses de leur pays.

Si les matières grasses paraissent se former aux dépens des hydrocarbonés, on ignore encore, comme par les matières albuminoïdes, par quel processus chimique a lieu cette transformation, et l'on en est réduit à des hypothèses sur l'essence même du phénomène qui, cependant, doit être de nature réductrice. Hoppe-Seyler (1) a supposé que l'acide lactique, si intimement lié aux hydrates de carbone desquels il dérive par simple dédoublement, donnerait naissance, par une fermentation analogue à la fermentation butyrique et par condensation, à des acides gras à poids moléculaire élevé, avec mise en liberté d'hydrogène et d'acide carbonique; il cite, à l'appui de cette idée, ce fait de la production de ces acides quand on chauffe un lactate avec la chaux sodée à 250-300°.

Théorie de Hanriot. — On doit à Hanriot une démonstration aussi neuve qu'originale du mode de transformation des hydrates de carbone en corps gras.

Pflüger nomme *quotient respiratoire* le rapport de l'acide carbonique exhalé à l'oxygène inhalé; ce quotient, plus petit que l'unité chez l'homme à jeun, par suite d'une oxydation partielle de l'hydrogène des graisses et des matières albuminoïdes, se rapproche de l'unité pendant la digestion des féculents; il peut même devenir supérieur à 1 (Hanriot et Richet) (2), ce qui indique qu'il ne s'agit pas là d'un simple phénomène de combustion des hydrates de carbone.

Hanriot (3) a établi qu'en ayant soin d'arrêter toute fermentation bactérienne dans l'intestin par l'ingestion du naphtol-β pris d'une façon continue, le quotient respiratoire d'un individu, déterminé à jeun puis après un repas de féculents et d'eau, augmente peu à peu après les repas et finit par dépasser l'unité. L'oxygène contenu dans l'acide carbonique exhalé étant en quantite plus grande que celle qui est inhalée, l'excès provient certainement des hydrocarbonés qui doivent se dédoubler, dans l'organisme, en acide carbonique et en une substance plus pauvre en oxygène.

L'auteur, se basant sur les expériences de Boussingault, Persoz, etc., d'après lesquelles les animaux renferment plus de graisses qu'ils n'en ont trouvées dans leurs aliments, suppose que la glucose se transforme en corps gras dans l'organisme; il propose, pour traduire le phénomène, la formule suivante :

$$\underset{\text{Glucose.}}{13C^6H^{12}O^6} = \underset{\text{Oléostéaropalmitine.}}{C^{55}H^{104}O^6} + 23CO^2 + 26H^2O,$$

d'après laquelle 100 grammes de glucose se transforment en graisse, avec dégagement de 21^{lit},8 d'acide carbonique.

Pour en vérifier l'exactitude, Hanriot fait prendre au sujet en expérience, à jeun, une quantité assez faible de glucose (de 23 à 73 grammes) dissoute dans 1 litre d'eau; il observe un accroissement constant du quotient respiratoire qui monte,

(1) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 107.
(2) Hanriot et Richet, *Compt. rend.*, 1888, t. CVI, p. 496.
(3) Hanriot, *Compt. rend.*, 1892, t. CXIV, p. 371.

dans chaque expérience, au voisinage de 1,25; il en conclut que la glucose introduite dans l'organisme ne subit pas simplement une combustion, mais qu'elle est convertie quantitativement en graisse.

Voici d'ailleurs ses résultats numériques qui montrent nettement que l'acide carbonique exhalé en excès, sous l'influence de la digestion du sucre, concorde parfaitement avec la quantité théorique calculée d'après la formule précédente :

QUOTIENT respiratoire $CO^2 \frac{CO^2}{O^2} O^2$ avant l'expérience	GLUCOSE ingérée	DURÉE de l'expérience	VOLUME TOTAL jusqu'au retour du Q. resp. primitif		EXCÈS DE CO^2	
			O^2	CO^2	trouvé	calculé
0,82	48	4h 3m	60lit 05	58lit 85	9,65	10,46
0,86	73	4, 40	74, 25	79, 90	16,15	15,94
0,83	23	4, 10	59, 40	54, 95	5,65	5,014

Hanriot a étudié les variations du quotient respiratoire chez les diabétiques (1); il a été amené à conclure que, dans le diabète gras, la glucosurie est constituée par la non-transformation du glucose en graisse. Le malade est alors privé de l'un des deux modes de formation des graisses dans l'organisme; et si, en outre, une altération de la fonction pancréatique vient s'opposer à l'absorption des graisses en nature, le diabète maigre s'établit, rapidement suivi de consomption.

Cette conception du mode de formation des graisses par dédoublement des hydrocarbonés, entrevue par A. Gautier (2) et démontrée par Hanriot, est une nouvelle preuve de la vie cellulaire en partie anaérobie des êtres supérieurs et du mode de fonctionnement de leurs cellules anaérobies à la façon des ferments.

IV. MODES D'ABSORPTION DES GRAISSES; LEUR PRODUCTION PAR LES ACIDES GRAS.

On a vu, dans l'étude de la digestion et du mode d'absorption des corps gras, que ceux-ci sont émulsionnés dans l'intestin et pénètrent en nature dans les chylifères, mais qu'une certaine quantité était saponifiée et dédoublée en acides gras et glycérine.

Ces deux produits de dédoublement sont facilement absorbés et régénèrent immédiatement les corps gras correspondants. En effet, Perewoznikoff (3), puis Will et Woroschilow ont observé qu'aussitôt après l'injection dans l'intestin d'un mélange de glycérine et de savons alcalins, les villosités intestinales se remplissent de gouttelettes de graisse, et le chyle prend un aspect laiteux. D'après Munk (4), 1/8e environ des corps gras de l'alimentation seraient ainsi absorbés et régénérés, après saponification préalable dans l'intestin grêle.

(1) Hanriot, *Compt. rend.*, t. CXIV, p. 432.
(2) A. Gautier, *Chimie biol.*, 1892, p. 767.
(3) Perewoznikoff, *Centr. f. d. med. Wissensch.*, 1876, p. 851.
(4) Munk, *Deutsch. med. Wochensch.*, t. VI, 1880.

Il y a plus; Munk, auquel on doit les recherches les plus complètes et les plus nombreuses sur la question (1), a démontré que les acides gras libres, ingérés sans mélange de glycérine, passent à l'état de corps gras neutres, dans le chyle (2); 3 à 6 heures après l'ingestion d'acides gras chez un chien, le chyle contient 9 à 10 fois plus de graisse neutre que chez un animal à jeun, 7 fois plus qu'après un repas exclusif de viande maigre.

Le même auteur (3) a observé que l'on peut maintenir en équilibre de nutrition un animal mis à la ration complète d'entretien dans laquelle on remplace, à un certain moment, les graisses neutres par une quantité équivalente d'acides gras.

En alimentant un chien amaigri par un jeûne prolongé de 19 jours, pendant lequel il avait perdu 52 p. 100 de son poids, avec un mélange de viande maigre et d'acides gras provenant de la graisse du mouton, jusqu'à engraissement, Munk (4) a trouvé que la graisse de l'animal qui, avec l'alimentation habituelle, fond à 20 degrés, avait tous les caractères du suif de mouton (fusibilité à 40°); il est bien certain que, dans ces conditions, les acides gras ingérés ont servi à la formation, par synthèse, de graisse neutre qui s'est déposée dans l'organisme; mais il reste à expliquer la provenance de la glycérine indispensable à cette synthèse, glycérine dont la quantité nécessaire est d'ailleurs faible, puisqu'elle n'entre que pour 9 centièmes dans la constitution des corps gras.

Il est vrai que Munk n'ayant pu constater chez les chiens inanitiés une diminution de la destruction des matières protéiques après l'injection de glycérine, tandis qu'elle se produit après l'absorption de quantités égales de graisses ou d'hydrates de carbone, a prétendu que la glycérine ne possède aucune propriété nutritive, ce à quoi Bunge (5) répond qu'il est bien difficile d'observer avec certitude l'effet, sur la destruction des matières protéiques, de la glycérine contenue en si faible proportion dans la graisse alimentaire (moins de 1/10e).

X. TRANSFORMATION DES CORPS GRAS DANS L'ORGANISME.

De même que les matières albuminoïdes, les corps gras ne sont éliminés de l'organisme qu'en très petite quantité; on les retrouve dans les cheveux, l'épiderme, l'enduit sébacé, la sueur, la salive, etc.

La matière grasse contenue dans les fèces, à la suite d'une alimentation excessive, provient des aliments et n'a pas été assimilée. Cependant la plus grande partie des corps gras subit des transformations si profondes que, à part les traces qui sortent de l'économie dans les sécrétions précédemment mentionnées, on ne retrouve que leurs produits d'oxydation complète. Bien qu'on observe fréquemment, dans le passage de l'état physiologique à l'état de maladie, des variations

(1) Munk, *Du Bois' Archiv.*, 1879, p. 371 et 1883, p. 273; — *Virchows' Archiv.*, t. LIII, p. 10, 1880, et t. VC, p. 407, 1884.

(2) Munk, *Du Bois' Archiv.*, 1880, p. 28 et suiv.

(3) Munk, *loc. cit.*, 1880, p. 17.

(4) Munk, *loc. cit.* 1883, p. 273.

(5) Bunge, *Chim. biol.*, trad. franç., 1891, p. 359.

très rapides dans la proportion de graisse du corps, variations qui sont la preuve de la facilité avec laquelle se produit la désassimilation des corps gras, jamais on ne retrouve la graisse disparue, en si faible quantité que ce soit, dans les excrétions, même dans les cas du plus rapide amaigrissement.

Les graisses ne peuvent donc être éliminées que par les poumons, la peau et les urines, après leur transformation en produits d'oxydation complète, eau et gaz carbonique.

Les preuves physiologiques et pathologiques sont nombreuses, que l'on peut citer à l'appui de l'oxydation des corps gras dans l'organisme.

On peut dire d'une façon générale qu'il y a proportionnalité inverse entre la quantité de graisse qui se trouve accumulée dans l'organisme et l'intensité des oxydations. Toutes les fois que les oxydations sont suractivées, travail musculaire violent, état fébrile, etc., la graisse disparaît de l'économie sans qu'on puisse la retrouver nulle part dans les excrétions et les sécrétions ; en revanche, par suite de l'accroissement d'intensité des phénomènes respiratoires, la quantité d'oxygène absorbé, ainsi que le volume d'acide carbonique exhalé augmentent considérablement.

Inversement, les personnes peu actives soumises à un régime abondant augmentent d'embonpoint. On sait que l'engraissement rapide du bétail et des animaux divers de la ferme exige, outre une alimentation convenable, le minimum de mouvement ; les impressions psychiques elles-mêmes doivent être évitées, et pour arriver plus vite et plus sûrement à la polysarcie, ici on crève les yeux des canards, ailleurs on tient dans l'obscurité et l'immobilité complète les oies, en même temps qu'on emploie une alimentation surabondante (gavage) ; dans tous les cas, on diminue l'activité respiratoire.

Chez l'homme, la goutte et la diathèse urique qui sont caractérisées par l'insuffisance des phénomènes d'oxydation, épargnent la classe ouvrière et sévissent sur les gens en puissance de diathèse rhumatismale, mais surtout sur ceux qui, à un régime abondant, joignent des habitudes d'oisiveté ou tout au moins d'inactivité physique bien caractérisées et manifestées par un embonpoint plus ou moins considérable.

L'alimentation insuffisante amène une rapide disparition des réserves de l'économie, c'est-à-dire l'usure du tissu adipeux et l'amaigrissement caractéristique de l'inanition, sans que la matière grasse puisse se retrouver dans les produits d'excrétion.

Bischoff et Voit (1) étudiant les conditions dans lesquelles se développe l'obésité, ont montré : 1° qu'il y a disproportion entre la quantité de matière grasse accumulée et l'activité de la fonction respiratoire, et 2° corrélation inverse entre la digestibilité des matières azotées et la proportion de graisse contenue dans le corps de l'animal. On observe en effet qu'un animal très gras, soumis à l'inanition, consomme moins de matériaux azotés, use moins de matière musculaire qu'un autre animal très musclé également inanitié ; cette différence tient à ce qu'il se produit, chez le premier animal, une dérivation de l'action comburante de l'oxygène qui se porte sur la graisse du tissu cellulaire, d'où résulte, chez lui,

(1) Bischoff et Voit, *Die Gesetze d. Ernæhr. d. Fleischr.*, 1860.

une moindre oxydation des matières albuminoïdes que chez le second où la substance du muscle est obligée de faire les frais de la calorification.

On est conduit à admettre que, sous l'influence de l'oxygène inspiré, les matières grasses se transforment en produits d'oxydation dont les termes ultimes, les seuls tangibles, sont l'acide carbonique et l'eau ; cette oxydation n'est cependant pas immédiate, car les graisses ne sont pas attaquées par l'oxygène pur, même sous la forme d'ozone, à moins qu'on n'opère à la température excessive de 116° (Schulze).

Gorup-Besanez a constaté que l'oxygène et l'ozone pouvaient en revanche décomposer et saponifier rapidement les graisses, en présence des carbonates alcalins. Il semble donc plausible d'admettre que les corps gras passent dans le sang dès que celui-ci n'est plus saturé de graisses, ni enrichi en sucres par les aliments ; ils sont décomposés dans le plasma sanguin alcalin avec production de savons et de glycérine qui sont ensuite comburés complètement comme les autres sels et acides organiques. De fait, on trouve des savons alcalins dans le plasma sanguin, et peut-être pourrait-on arriver à les extraire des cellules adipeuses préalablement privées des corps gras par l'éther pur.

XI. ROLE PHYSIOLOGIQUE DES GRAISSES DANS L'ORGANISME.

Les matières grasses jouent, dans l'économie, un rôle important et multiple.

Au point de vue *mécanique*, elles constituent, par leur accumulation dans le tissu adipeux, de véritables coussinets ou des plans protecteurs qui garantissent les organes qu'elles entourent, comme les reins et le cœur, répartissent les pressions et atténuent les chocs extérieurs ; elles jouent le rôle d'une substance de remplissage qui, par sa faible densité, diminue le poids total de l'organisme et de la masse à mouvoir, et permet une moindre dépense de force musculaire dans la mise en mouvement de cette masse.

Au point de vue *physique*, les graisses donnent de l'onctuosité aux tissus qu'elles imprègnent, l'épiderme et les poils par exemple, et tout en favorisant leur souplesse, elles contribuent à leur conservation. Par leur mauvaise conductibilité, elles s'opposent à la déperdition de la chaleur animale par rayonnement; ce rôle est dévolu particulièrement au tissu cellulaire sous-cutané qui forme une couche si épaisse sous la plante des pieds.

Au point de vue *chimique*, les graisses constituent, par leur accumulation dans l'organisme et par leur oxydation rapide dans tous les cas où la quantité des hydrocarbonés de l'alimentation vient à baisser, une réserve de force vive qui en fait un aliment respiratoire et un facteur important de la chaleur et du mouvement. Par la moindre proportion d'oxygène qu'elles renferment comparativement avec les hydrates de carbone, elles jouissent d'un pouvoir calorifique plus considérable que ces derniers, ce qui explique comment, pendant l'hibernation, la combustion lente des réserves graisseuses suffit pour maintenir dans l'organisme animal une température suffisante à l'entretien de la vie.

Les expériences de Hoffmann (1) sur l'inanition ont démontré que l'animal consomme d'abord ses réserves de glycogène, puis ses graisses, et ce n'est qu'à ce moment que la sécrétion urinaire s'accroît considérablement en produits azotés, preuve de la mise en œuvre tardive des matières protéiques qui entrent alors en jeu et sont comburées à leur tour.

Enfin, les corps gras jouent certainement un rôle dans l'*histogénèse* des cellules par sa présence dans le protoplasma des éléments cellulaires les plus différents; par sa prédominance dans certains de ces éléments sous l'influence d'une perturbation apportée au fonctionnement ou à la vitalité de la cellule, la graisse paraît être un des produits nécessaires de l'activité cellulaire. Cette activité atteint son maximum dans certaines glandes telles que le foie, les glandes sébacées, les glandes mammaires, et c'est précisément dans ces mêmes glandes que se manifeste, le plus ordinairement et avec le plus d'intensité, la production de la graisse.

XII. MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DU TISSU ADIPEUX.

Nos connaissances sont très restreintes sur les altérations ou modifications pathologiques dont le tissu adipeux peut être le siège. Nous avons vu que la cellule du tissu graisseux provient d'un élément cellulaire du tissu conjonctif dont le contenu disparaît peu à peu, remplacé par la graisse. Cette graisse ainsi emmagasinée constitue une réserve dans laquelle l'économie puise des aliments calorifiques en cas de nutrition insuffisante; ce n'est qu'après épuisement complet de la réserve graisseuse que l'organisme se met à vivre sur les tissus azotés (Hoffmann).

La cellule adipeuse, épuisée et flasque, remplie d'un liquide séreux, se regarnit à nouveau et plus ou moins vite dès que l'alimentation redevient abondante.

De l'obésité. — Un des points intéressants de la physiologie du tissu adipeux est celui qui est relatif à la recherche des causes de l'*obésité* et des moyens de la prévenir et de la combattre.

On attribue généralement l'apparition de l'obésité à une alimentation trop substantielle ou à l'ingestion de trop grandes quantités de corps gras ou d'hydrates de carbone; cette richesse dans l'alimentation se remarque justement dans la classe bourgeoise et chez les gens riches où l'on rencontre d'ordinaire les individus obèses.

Ce n'est que tout à fait exceptionnellement que, dans la population ouvrière et chez les travailleurs des champs qui présentent un système musculaire bien développé, l'on rencontre quelques rares individus avec un ventre un peu gros, et encore ceux-ci ne se font-ils pas remarquer par une aptitude exceptionnelle au travail physique. Or, les gens de cette classe ne se nourrissent pas précisément mal; si leur alimentation n'est pas recherchée, elle n'en est pas moins abondante, très suffisante pour parer aux dépenses nécessitées par un

(1) Hoffmann, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VIII, p. 153, 1872.

travail musculaire habituel, et riche surtout en corps gras et en hydrates de carbone (lard, pommes de terre, laitage). Mais il faut observer que, chez eux, les dépenses quotidiennes de force musculaire exigent la combustion d'une quantité correspondante d'aliments calorifiques que fournit l'alimentation et qui se trouvent consommés et transformés au fur et à mesure de leur absorption.

Bunge (1) fait remarquer qu'il n'y a rien d'anormal ni de pathologique à ce qu'un homme mange tout ce qu'il aime et en quantité aussi grande que cela lui plaît; pour peu qu'il mène une vie suffisamment active, il n'engraissera pas. Il n'y a donc pas lieu d'accuser une fonction normale d'être la cause d'un procédé pathologique; et comme l'individu qui fait travailler ses muscles ne devient pas gras, on doit attribuer, dans tous les cas et sans exception, la cause de l'obésité à une insuffisance d'activité musculaire.

De fait, les individus les plus gros sont ceux qui agissent le moins, et ils agissent de moins en moins et deviennent de plus en plus obèses, à cause de la gêne des mouvements; de là un cercle vicieux dont il est souvent bien difficile de sortir. Il faut reconnaître en outre que la tendance à l'obésité varie beaucoup suivant les individus, et qu'il est des circonstances accessoires qui favorisent cette tendance.

L'alcool et les boissons alcooliques favorisent au plus haut point l'apparition de l'obésité. Est-ce parce que l'alcool, très combustible, épargne les autres aliments qui peuvent dès lors se transformer plus facilement en graisses et s'accumuler ainsi dans l'organisme? ou bien l'alcool favorise-t-il la dégénérescence graisseuse par une véritable action toxique analogue à celle du phosphore, de l'arsenic et de l'antimoine? Bunge estime que l'alcool doit principalement son influence à son action paralysante sur le cerveau (Schmiedeberg) (2) qui rend l'homme paresseux.

De tout ce qui précède, découlent bien simplement les principes de la cure de l'obésité (3): interdiction de l'alcool et prescription de l'exercice. Mais cette cure doit être poursuivie toute la vie, puisqu'elle consiste simplement en une mise en jeu et un emploi tout naturel du système musculaire; un exercice violent prolongé pendant quelques semaines seulement n'a qu'une action toute momentanée, et dès que le sujet retourne à son genre de vie habituel, du même coup il revient à son affection qui reprend de plus belle.

B. DÉPÔTS DE MATIÈRES ORGANIQUES CRISTALLISÉES.

On n'a guère signalé, comme rentrant dans cette catégorie de fait, que la présence de cristaux brillants, pailletés, semblables à de la cholestérine, mais formés par de la *guanine*, dans l'épaisseur de la vessie natatoire de la *sphyræna argentina* (Voit).

(1) Bunge, *Chem. biol.*, trad. franç., 1891, p. 366.
(2) Schmiedeberg, *Grundriss der Arzneimittellehre*, 2e édit., Leipzig, 1888, p. 25-27.
(3) Voir Gærtner, *Allgem. Medic. Zeitung*, 1887, nos 49 et 50.

C. DÉPÔTS DE PIGMENTS.

Les matières colorantes de l'organisme animal, et en particulier du corps humain, se divisent en deux groupes : l'un renferme la matière colorante du sang et ses dérivés immédiats (bilirubine, etc.); cette matière colorante est caractérisée essentiellement par sa facile transformation, au laboratoire, en hématoporphyrine, et dans l'économie, soit pendant le fonctionnement normal de la glande hépatique, soit dans les extravasats sanguins, en bilirubine, les deux dérivés bilirubine et hématoporphyrine étant isomériques; le second groupe contient les pigments des tissus (peau, cheveux, iris, choroïde, pie-mère, etc.), sur lesquels nos connaissances sont encore très incomplètes.

Les pigments divers des tissus, sous la forme de granulations noires, brunes, rouges, quelquefois jaunes ou bleues, se déposent, amenés par le sérum sanguin ou dissous dans les graisses, dans les éléments de la trame conjonctive; quelquefois ils y pénètrent intimement fixés sur des corps solides. Examinés à un fort grossissement, ces pigments se présentent sous l'aspect soit de granulations amorphes, soit de cristaux ou bâtonnets polygonaux à arêtes plus ou moins vives.

On les trouve dans les cellules pigmentaires du tissu conjonctif, dans le derme, l'épiderme, la pie-mère, particulièrement celle du rachis, la portion membraneuse de l'oreille interne, la choroïde, la rétine, les cellules nerveuses, les embryons des piscicoles (hirudinées), les chromatophores, les céphalopodes, les néoplasmes pathologiques (tumeurs mélaniques); dans l'enveloppe coriace des céphalophores, la carapace des crustacés, les mollusques, etc.

La couleur variable des pigments permet de les classer en pigment *noir* (mélanine), pigment *rouge* (pourpre rétinien, turacine, tétronérythrine), *jaune* (lutéine, lipochrine).

1° Pigment noir.

MÉLANINE.

La mélanine (1) se trouve dans l'œil (*fuscine* des prolongements des cellules épithéliales de la rétine, Kühne), dans la choroïde, dans le derme et surtout l'épiderme de nègre, dans certains groupes de cellules ganglionnaires motrices des pédoncules cérébraux.

A l'état pathologique elle devient très abondante, comme dans la *mélanémie*, la *maladie* d'Addison ou maladie *bronzée* (2), le *cancer pigmenté*, etc. Dans la

(1) Voir sur la Mélanine : Perls, *Bull. soc. Chim.*, t. IX, p. 157; — Hoppe-Seyler, *Virchow's Archiv.*, t. XXXII, p. 883; — Ehrmann, *Vierteljahrs. f. Derm. u. Syph.*, 1885-1886; — Villejean, *Pigments et matières colorantes*, th. d'agrégation, Paris, 1886; — Hirschfeld, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. XIII, p. 407.

(2) Consulter Chatelain, *Thèse inaugur.*, Strasbourg, 1859.

mélanémie, les granulations pigmentaires abondent dans le sang dont elles peuvent obstruer les capillaires, surtout ceux de la rate, du foie et du cerveau; elles pénètrent même dans l'intérieur des globules blancs.

Le *pigment noir de l'œil* très difficile à obtenir à l'état de pureté, a été l'objet de discordances sur sa constitution élémentaire entre les divers chimistes qui n'y admettent pas tous la présence du fer et du soufre. Nous donnons plus loin une analyse centésimale de ce pigment due à Scherer (1).

Le *pigment noir choroïdien* a été isolé par Hirschfeld (2), en 1889; l'auteur lave d'abord la choroïde dilacérée à grande eau, puis à l'alcool et à l'éther, la fait digérer à froid dans l'acide chlorhydrique à 5 p. 100, dissout le pigment dans une solution chaude de potasse à 2 p. 100, filtre la solution, la précipite par l'acide chlorhydrique, lave le précipité à l'eau, à l'alcool et à l'éther, puis dessèche le résidu.

Ce pigment se présente sous l'aspect d'une poudre noire, brillante comme le charbon, qui donne par la calcination l'odeur de la corne brûlée et laisse un faible résidu de silice; il est exempt de soufre et de fer, et renferme de l'azote. Insoluble dans l'eau et les dissolvants organiques neutres, il se dissout en rouge brun dans les lessives alcalines et l'ammoniaque, en rouge sombre dans les acides sulfurique et azotique concentrés. Le pigment se précipite en flocons de sa solution alcaline, après addition d'alcool en excès. La solution alcaline est décolorée par le chlore et l'amalgame de sodium, précipitée en flocons bruns par l'eau oxygénée. Par la fusion potassique, on décompose le pigment en ammoniaque, amines, acide oxalique, acides gras supérieurs, et en une nouvelle matière colorante (30 p. 100) qui renferme 65,94 p. 100 de carbone et de 3,84 à 4,298 p. 100 d'hydrogène, et se différencie principalement de la matière primitive par sa pauvreté en azote.

Le *pigment noir de la peau* se présente à l'état de granulations insolubles dans l'eau, dans l'alcool, dans l'éther, les acides et les alcalis étendus, l'acide acétique concentré. Par la coction prolongée dans une solution concentrée de potasse, il donne une solution jaune brun ou brun rouge que le chlore décolore. L'acide nitrique le dissout en le décomposant (caractère distinctif des poussières de charbon).

La solution alcaline est précipitée en flocons brun clair par l'acide chlorhydrique; ces flocons sont redissous et décomposés par l'acide nitrique concentré.

Le chlore attaque la mélanine et en rend soluble à peu près la moitié de son poids; le résidu brunit par la potasse et se dissout dès lors facilement dans l'eau.

La *mélanine des cheveux* (et de certaines tumeurs mélaniques), facilement soluble dans les alcalis et leurs carbonates, est amorphe et ne donne pas de bandes d'absorption. Le fer ne s'y trouve pas d'une façon constante (Nencki et Sieber) (3).

Le *pigment des tumeurs mélaniques* ne paraît pas toujours être le même, dans les diverses tumeurs (Mörner, Nencki et Sieber); aussi la présence du fer et du soufre n'y est-elle pas constante. Son coefficient d'extinction a été déterminé par

(1) Scherer, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. XL, p. 63, et t. XC, p. 120.
(2) Hirschfeld, *Zeitsch. f Physiol. Chem.*, t. XIII, p. 407-431, 1889.
(3) Nencki et Sieber, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, t. XXIV, p. 17-26, 1886.

Mörner (1) à l'aide du spectrophotomètre de Vierordt; l'auteur a constaté la présence du soufre et du fer dans la matière qu'il a étudiée (7,97 p. 100 de S et 0,06-0,072 de Fe) et pour laquelle il accepte la dénomination de phymatorhusine que nous allons retrouver.

Les tumeurs mélaniques du foie et de la rate et les sarcomes mélaniques du cheval contiennent des pigments qu'ont étudiés d'abord Berdez et Nencki (2), sous le nom de *phymatorhusine* et *hippomélanine*, puis Brandl et Pfeiffer (3), dont les résultats ne sont pas d'accord avec ceux des précédents physiologistes.

La fusion potassique de l'hippomélanine donne, entre autres produits, un corps particulier, l'*acide hippomélanique*, très soluble dans les alcalis et reprécipité par les acides en flocons noirs, amorphes. Cet acide hippomélanique a fait l'objet d'un travail spécial de Nencki et Sieber (4).

Les pigments noirs paraissent avoir une même origine, la matière colorante du sang; en effet, on trouve souvent dans les vieux foyers hémorragiques, dans les macules des follicules de Graaf, à côté des cristaux rouge brique d'hématoïdine identique à la bilirubine, des granulations pigmentaires jaunes, brun rouge et parfois noires, qui doivent se rattacher à l'hémoglobine extravasée des globules sanguins.

Il est vrai que l'on n'est pas d'accord sur la constitution de ces granulations pigmentaires, et en particulier sur la présence du fer dans la constitution de leur molécule (John Abel) (5).

D'ailleurs les tumeurs mélaniques s'accompagnent toujours d'un appauvrissement du sang en hémoglobine qui descend d'un quart au-dessous du chiffre normal, et en globules rouges qui diminuent de moitié (Brandl et Pfeiffer) (6).

Cependant les analyses de mélanine, faites par divers auteurs, sont très variables dans leurs résultats; certains d'entre eux se rapprochent des nombres que donne l'hématoïdine, d'autres représentent une matière plus pauvre en azote et en hydrogène, et plus riche en carbone et en oxygène. Voici d'ailleurs quelques chiffres relatifs au pigment noir de l'œil, au pigment choroïdien et aux analyses diverses de mélanine :

(1) Mörner, *Zeitsch. f. Phys. Chem.*, t. XI, p. 66-141, 1886.

(2) Berdez et Nencki, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, t. XX, p. 346-361, 1886.

(3) Brandl et Pfeiffer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVI, p. 348-376, 1890.

(4) Nencki et Sieber, *loc. cit.*

(5) John Abel, *Considération sur la mélanine animale et l'hémosidine de Neumann*, *Virchow's Archiv.*, t. CXX, p. 204-217, 1890.

(6) Brandl et Pfeiffer, *loc. cit.*

Composition centésimale du pigment mélanique.

ÉLÉMENTS	PIGMENT de l'œil	PIGMENT de la choroïde	PIGMENT des cheveux	PHYMATO-RHUSINE	HIPPOMÉLA-NINE	MÉLANINE de sarcomes du foie	ORIGINES diverses
Carbone. . . .	58,08	54,00	55,76	53,1 -53,9	53,52-55,62	53,26-53,97	46,00-57,00
Hydrogène. . .	5,91	5,30	5,95	3,82- 4,22	3,74- 3,92	4,00- 5,00	4,00- 5,98
Azote	13,76	10,10	12,27	10,06-11,01	10,48-10,87	9,92-10,58	7,66-13,77
Oxygène. . . .	22,23	30,00	»	»	»	»	22,7 -38,7
Soufre.	»	»	9,01	10,04-11,48	2,76- 2,98	1,93- 3,65	»
Cendres. . . .	»	0,60	(fer) 0,20	»	0,5	(fer) 0,48- 0,62	1,50
	(Scherer)	(Borow)	(Mörner)	(Berdez et Nencki)		(Brandl et Pfeiffer)	(A. Gautier)

Le dosage du fer dans divers échantillons de mélanine a donné les chiffres de 0,07 à 0,20 p. 100 (Mörner), 0,424 à 0,625 p. 100 (Brandl et Pfeiffer). Ces derniers auteurs ont étudié la matière pigmentaire du cancer mélanique du foie purifiée par divers procédés. Les cendres étaient exclusivement formées d'oxyde de fer. La proportion de soufre oscillait entre 1,93 et 3,65 p. 100.

Les cendres que laisse la mélanine paraissent très riches en acide phosphorique.

Bogdanow (1) a extrait, des plumes noires des oiseaux, un pigment qu'il a nommé *zoomélanine*, et qui paraît identique avec la mélanine de la choroïde de l'œil.

Mélaïne. — On peut rapprocher de la mélanine la matière colorante du *noir de seiche*, formé d'un sérum transparent alcalin dans lequel sont en suspension une multitude de corpuscules bruns, très ténus, que l'alcool concentré précipite du liquide.

Cette substance, nommée *mélaïne*, forme une poudre noire, insoluble dans l'eau, l'alcool, les alcalis et les acides qui servent à la purifier, à peine soluble dans la potasse concentrée, soluble dans l'acide sulfurique et nitrique forts, attaquée et décolorée par le chlore et les hypochlorites.

Ces caractères sont analogues à ceux du pigment noir de l'œil (Bizio) (2).

La matière pure a pour composition centésimale :

$$C = 53,6 \text{ à } 54,9 \text{ —; } H = 4,02 \text{ à } 4,05; \text{ — } Az = 8,8 \text{ à } 8,1,$$

nombres qui répondent à la formule $C^{22}H^{20}Az^{3}O^{10}$ (Girod, Variot et Desfosses) (3).

Nencki et Sieber (4) ont isolé, du noir de seiche, par une longue digestion dans la potasse à 10 p. 100, un corps soluble dans les alcalis et précipité de cette solution par les acides, en une poudre noire, brillante, insoluble dans l'alcool, l'éther,

(1) Bogdanow, *Compt. rend.*, t. XLVI, p. 780.
(2) Bizio, *Handw. der Chem.*, t. V, p. 160.
(3) *Compt. rend.*, t. XCIII, p. 97, et *Bull. soc. biol.*, 1880.
(4) Nencki et Sieber, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, t. XXIV, p. 17-26, 1886.

l'acide acétique; ce corps, auquel les auteurs ont donné le nom d'*acide de la sépia*, renferme :

C.	56,36-56,31	p. 100.
H.	3,65-3,56	—
O	27,03-27,41	—
Az	12,44-12,21	—
S.	0,52-0,51	—

2° Pigments rouges.

Les pigments rouges sont assez nombreux; on connaît le *pourpre rétinien*, la *turacine* des plumes de l'aile des oiseaux du genre *turaco*, la *tétronérythrine* de la tache rouge verruqueuse ou « rose » placée au-dessus de l'œil du coq de bruyère, le pigment de la carapace d'écrevisse et celui des pattes du pigeon.

a) POURPRE RÉTINIEN.

Le pigment rouge de la rétine, *pourpre rétinien*, *rhodopsine*, existe dans la partie la plus externe des bâtonnets de la rétine, chez tous les vertébrés sauf le poulet, le pigeon et la variété de chauves-souris, *rhinolophus hipposideros*; il manque chez les invertébrés.

Le pigment s'extrait de la rétine par macération, à l'abri de la lumière, dans une solution incolore de bile cristallisée ou de sels biliaires à 3 p. 100; le liquide dialysé laisse, par évaporation dans le vide, un magma d'une belle couleur pourpre, malheureusement mélangé de névrokératine (Kühne) (1). Il est soluble dans l'eau et dans un certain nombre de solutions salines; ses solutions sont pourpres; exposées à la lumière, en présence de l'oxygène, elles passent au jaune et se décolorent ensuite complètement (Boll) (2).

La coloration jaune paraît correspondre à la production d'un dérivé intermédiaire spécial assez stable (*jaune rétinien*) qui, dans l'obscurité, régénère le pourpre primitif.

Le pourpre rétinien humide s'altère déjà à 50°; après dessiccation, il ne se décolore plus que très lentement, même à 100°.

Les solutions rouges de pourpre rétinien ne présentent pas de bande caractéristique au spectroscope, mais seulement une absorption diffuse et bien marquée entre les raies D et E (Kühne).

Le pigment est décoloré par l'eau de chaux et de baryte, les acides, l'iode, le brome, l'alcool, l'éther, le chloroforme.

Il garde sa coloration au contact de l'ammoniaque, l'alun, le chlorure de sodium, le sulfure ammonique, l'eau oxygénée, le chlorure ferrique, le permanganate de potassium. En un mot, les réducteurs aussi bien que les oxydants paraissent sans action, ce qui est assez contradictoire et tient certainement à l'état impur dans lequel on obtient la rhodopsine.

L'origine et le mode de formation du pourpre rétinien sont inconnus; il est

(1) Kühne, *Monatsber. d. Acad. d. Wiss. zu Berlin*, nov. 1876, janv. et fév. 1877, et *Jaresb. f. Thierch.*, 1879, p. 280.

(2) Boll, *Jahresb. f. Thierch.*, 1878, p. 312.

démontré que la lumière le fait disparaître de la rétine comme de ses solutions, mais qu'il est régénéré dans l'obscurité.

b) TURACINE.

La turacine est le pigment rouge violet que Church (1) a extrait des plumes rouges des ailes des oiseaux du genre *touraco.*

Pour l'obtenir, on épuise les plumes lavées à l'alcool par l'ammoniaque ou la soude à 2 p. 100; la solution alcaline, traitée par un acide minéral en léger excès, laisse précipiter des paillettes violet foncé de matière colorante.

Cette matière desséchée devient bleu verdâtre à 100°, sans s'altérer; insoluble dans l'alcool et l'éther, elle se dissout un peu dans l'eau qu'elle colore en rose; les solutions alcalines sont bleues.

Chauffée au-dessus de 100°, elle fond et donne des vapeurs violettes.

La solution alcaline de la turacine présente au spectroscope deux bandes d'absorption spéciales. Ce pigment se distingue de tous les autres pigments animaux par la présence du cuivre en forte proportion, 5,9 p. 100; ce cuivre, intimement lié à la matière organique, ne peut lui être enlevé sans la détruire complètement.

Le rouge des plumes de certains oiseaux peut être dissout par l'alcool bouillant; d'autres pigments diversement colorés sont solubles tantôt dans l'acide acétique, ou seulement dans l'ammoniaque chaude (Bogdanow) (2).

Les pigments des papillons paraissent semblables à ceux des plumes d'oiseaux.

c) TÉTRONÉRYTHRINE.

Découverte par Wurm (3) dans la « rose » ou tache rouge mamillaire placée au-dessus de l'œil du coq de bruyère et du coq de bouleau dont on l'extrait à l'aide de l'éther, la tétronérythrine est une substance solide qui fond comme la cire sous l'influence de la chaleur et se prend, par le refroidissement, en une masse cristalline.

Elle se dissout dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, mais non dans les alcalis à froid; elle est décomposée par l'acide nitrique bouillant.

d) PIGMENT DE LA CARAPACE D'ÉCREVISSES.

Le pigment de l'écrevisse commune se dissout dans l'alcool bouillant qu'elle colore en rouge; il est également soluble dans la potasse caustique, insoluble dans la benzine, le chloroforme.

La solution alcoolique laisse, par évaporation, une matière de la consistance du suif, insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'éther.

La solution dans l'alcool, traitée par l'alun puis par l'ammoniaque, donne une laque rouge; par l'acétate de plomb, il se forme un précipité violet.

(1) Church, *Bull. soc. chim.*, t. XIV, p. 341.
(2) Bogdanow, *Compt. rend.*, t. XLV, p. 688; t. LIV, p. 660.
(3) Wurm, *Poggend. Ann.*, t. CXLV, p. 170; — consulter aussi Bischoff, *ibid.*, p. 171, et Liebig, *ibid.*, p. 173.

Les acides sulfurique et nitrique la colorent en vert; la coloration rouge ne reparaît plus après neutralisation (Macaire, Lassaigne).

Ce pigment est très voisin de la zoonérythrine, pigment écarlate des enveloppes et de la peau de beaucoup d'animaux inférieurs (vers, tuniciers, mollusques, crustacés, etc.), chez lesquels elle paraît concourir à la respiration cutanée. Insoluble dans l'eau, il est facilement soluble dans l'alcool, l'éther, l'essence de térébenthine, le sulfure de carbone et l'acide acétique; la solution sulfurique est bleue et se décolore à la lumière, *au contact de l'air*.

Il existe dans la carapace des homards, des crabes, etc., des pigments diversement colorés, bleus, violacés, brunâtres, verdâtres, formés de granulations irrégulières ou de cristaux aiguillés, lentement solubles dans l'alcool que la cuisson ou les acides transforment en pigments rouges (Focillon, Leydig).

e) PIGMENT DES PATTES DE PIGEONS.

L'alcool aussi bien que l'éther permet d'extraire des pattes de pigeons une matière colorante rouge qui reste sous la forme d'une masse molle, d'aspect graisseux, par évaporation du véhicule.

Cette matière insoluble dans l'eau froide, fond dans l'eau bouillante qu'elle surnage en gouttelettes graisseuses qui se prennent, après refroidissement, en masses de la consistance du suif.

Elle se dissout non seulement dans l'alcool et dans l'éther, mais encore dans les huiles grasses qu'elle colore en rouge; elle est également soluble dans les alcalis et se précipite par addition d'acides.

D. DÉPÔTS DE SELS CALCAIRES.

Il existe quelques productions animales dérivées du tissu conjonctif par un dépôt de sels calcaires qui en fait une véritable ossification. Toutes sont constituées par un substratum organique de nature collagène incrusté d'une forte proportion de sels terreux parmi lesquels prédominent le phosphate et le carbonate de chaux.

Ce sont les cornes, ramures ou bois de ruminants, cerf, chevreuil et renne, et les écailles des poissons.

a) *Ramure des ruminants.*

La substance qui forme le bois ou ramure du cerf, du chevreuil et du renne, complètement différente de la corne des bovidés, se rapproche beaucoup de la substance osseuse; à côté d'un substratum de matière organique de nature conjonctive, elle renferme une forte proportion de matières minérales parmi lesquelles domine encore le phosphate de chaux.

Nous citons deux analyses de cornes de cerf et de chevreuil, d'après Schützenberger (1):

(1) Schützenberger, *Chim. génér.*, t. VI, p. 603, 1890.

Composition de la ramure du cerf et du chevreuil.

100 PARTIES DE MATIÈRES CONTIENNENT	CERF	CHEVREUIL
Matière organique	36,32	36,78
Matière minérale	63,68	63,22
Acide phosphorique	39,31	39,08
— carbonique	4,60	4,88
Chaux	51,52	51,52
Magnésie	1,32	1,28

Voici d'ailleurs les proportions de cendres que laissent, à l'incinération, les bois des divers animaux (Fremy) (1) :

Cerf (jeune bois)	46,1	pour 100
— cinq ans	61,9	—
— sept ans	62,6	—
Daim adulte	57,4	—
Renne (jeune bois)	47,2	—
— adulte	67,5	—

La matière minérale est plus abondante dans les bois anciens que dans les jeunes bois.

b) *Écailles de poissons.*

Les écailles de poissons ont une très grande analogie de composition avec les os, mais sont plus riche en matière organique.

Cette substance, analogue à l'osséine, se transforme comme elle en gélatine par la coction avec l'eau bouillante ; parmi les éléments minéraux, c'est encore le phosphate de chaux qui domine, comme en témoignent les analyses suivantes (2) :

Composition des écailles de poisson.

100 D'ÉCAILLES SÈCHES CONTIENNENT		CARPE	BROCHET
Matière organique	collagène	68,50	57,83
	grasse	0,88	0,02
		69,38	57,85
Matière minérale		30,62	42,15
Acide phosphorique		13,12	18,00
— carbonique		1,43	2,30
Chaux		15,98	21,93
Magnésie		0,48	0,51

(1) Pelouze et Fremy, *Chimie*, t. VI, p. 718.

(2) Schutzenberger, *Chim. génér.*, t. VI, p. 603, 1890.

La coloration chatoyante des écailles paraît due à une combinaison de guanine et de chaux (Barreswill et Voit), soluble ou plutôt mise en suspension dans l'ammoniaque et présentant le phénomène des anneaux colorés dus aux interférences des radiations lumineuses réfléchies.

La composition des écailles des *amphibies*, très différente de celle des autres poissons, les rapproche des épithéliums, aussi bien au point de vue chimique qu'au point de vue histologique ; la substance fondamentale est en effet de nature kératinique.

E. DÉPÔTS DE CARBONATES TERREUX ET DE SILICE.

Les dépôts de carbonate de chaux et de silice se produisent chez un grand nombre d'invertébrés, y compris les céphalopodes, non seulement à la surface du corps, mais encore dans les divers tissus et organes.

On peut ranger dans cette catégorie de dépôts : la cuirasse ou test des crustacés (homard, langouste, écrevisse, crevette, crabe, ourson, etc.), les coquilles d'escargots et d'huîtres, le squelette des échinodermes, la carapace des infusoires (calcaires ou siliceux), les dépôts des polypes et des bryozoaires (aiguilles calcaires, cendres calcaires des corallides), etc.

On peut quelquefois trouver des dépôts du même genre chez les vertébrés.

La matière organique qui fait le substratum de ces dépôts ne donne pas de gélatine par l'ébullition avec l'eau. Quant aux sels inorganiques, ils sont formés en majeure partie de carbonate de chaux, à côté duquel on trouve de minimes quantités de carbonate de magnésium, de phosphates terreux, de fluorures, de sulfate de calcium, d'oxyde de fer, de silice et des traces de sels alcalins.

Nous n'examinerons ici, au point de vue chimique, que le test des crustacés, les coquilles ou écailles de quelques mollusques et les cendres calcaires des corallides (1).

a) *Carapaces d'écrevisses, homards*, etc.

L'enveloppe extérieure ou *test* des crustacés est formée, comme les os, d'une trame organique imprégnée de sels calcaires insolubles.

La matière organique, différente cette fois de l'osséine, est constituée par de la *chitine*.

Chitine. — La chitine, insoluble dans tous les dissolvants neutres, ne fond pas par la chaleur et n'est attaquée que par les acides minéraux forts et, spécialement, par l'acide chlorhydrique froid qui la dissout sans la décomposer ; à chaud, la solution chlorhydrique donne du chlorhydrate de glucosamine lévogyre, réducteur, non fermentescible, que les azotites décomposent en glucose, eau et azote libre :

$$C^6H^4(AzH^2)O^5,HCl + AzO^2K = C^6H^{12}O^6 + H^2O + Az^2 + KCl.$$

(1) Consulter Pelouze et Fremy, *Traité de Chimie*, t. VI, p. 719 et suivantes.

La solution sulfurique donne aussi, par la chaleur, naissance à un dédoublement de la chitine; versée dans l'eau, cette solution lui cède un sucre fermentescible répondant à la formule générale $(C^6H^{10}O^5)^n$ (Sundwik).

La chitine contient :

$$C = 46,32; — H = 6,4; — Az = 6,2.$$

Elle joue, dans les organismes inférieurs, le rôle de l'osséine et de la chondrine chez les êtres supérieurs. Et il est remarquable, à ce propos, de voir la chondrine se dédoubler, comme la chitine, sous l'influence des acides, en un corps azoté spécial également réducteur des solutions cupro-potassiques (A. Gautier).

Les sels calcaires du test des crustacés sont le carbonate et le phosphate de chaux; de ces deux sels, le premier domine dans les carapaces des crustacés; et quelquefois le phosphate de chaux, qu'on ne trouve qu'en petite quantité, est mélangé de traces de phosphate de magnésie.

Les proportions relatives de matière organique et de sels minéraux sont très variables (de 28 à 44 p. 100 de chitine), ce qui paraît indiquer une très inégale distribution des sels calcaires dans le tégument d'enveloppe.

Le tableau suivant résume les analyses des carapaces de crustacés divers :

Composition de la carapace de divers crustacés.

100 PARTIES CONTIENNENT	ÉCREVISSES	HOMARDS	LANGOUSTES	CRABES
Matière organique	36,5	44,76	44,3	28,6
Sels minéraux	63,5	55,24	55,7	71,4
— —	—	—	—	—
Carbonate de chaux	56,8	47,26	49,0	62,8
Phosphate de chaux	6,7	3,32	6,7	6,0
— de magnésie	»	1,20	»	1,0
Sels sodiques solubles	»	1,50	»	1,6
	(Fremy)	(Chevreul)	(Fremy)	(Chevreul)

Les carapaces de jeunes écrevisses renferment plus de substance organique que de matière minérale; celle-ci augmente peu à peu avec l'âge, par suite d'un véritable phénomène d'incrustation, pour atteindre le chiffre de 60,5 à 66,6 p. 100.

b) *Écailles et coquilles des mollusques.*

Les coquilles et les écailles sont constituées en majeure partie par du carbonate de chaux.

La matière organique, à laquelle Fremy a donné autrefois le nom de *conchioline*, ne s'y trouve, comme les autres éléments minéraux, qu'en très minime proportion, sauf peut-être dans l'os de seiche où la matière animale, qui oscille de 0,7 à 4,9 p. 100 dans les coquilles, atteint 11 p. 100.

Conchioline. — Cette matière organique est encore de nature azotée, mais ne donne pas de gélatine par la coction; elle reste comme résidu de la digestion des coquilles dans l'acide chlorhydrique, sous l'aspect d'une masse brillante et

feutrée, insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, l'acide acétique, les acides minéraux étendus, attaquée et dissoute très lentement par les acides et les alcalis concentrés.

Cette substance contient 16 à 17 p. 100 d'azote ; par l'ébullition avec l'acide sulfurique étendu, elle donne de la leucine, mais pas de glycocolle, de tyrosine, ni de matière sucrée, ce qui la distingue de la chitine du test des écrevisses. Elle ne donne rien par le réactif de Millon, non plus que par l'acide azotique. Sa composition élémentaire :

$$C = 50 ; H = 6 ; Az = 16,6 ; O = 38,$$

comme d'ailleurs ses propriétés, la rapprochent de la kératine du tissu corné. Elle aurait pour formule : $C^{30} H^{48} Az^{9} O^{13}$.

On a analysé les coquilles de l'escargot (pecten glaber), de la vénus, les coquilles d'huîtres, l'os de la seiche ; les résultats sont réunis dans le tableau suivant :

Composition des coquilles et écailles des mollusques.

100 PARTIES CONTIENNENT	PECTEN glaber	VÉNUS	HUITRE	SEICHE
Matière organique	3,0	3,0	3,9	11,0
Sels minéraux	97,0	97,0	96,1	85,0
— —	—	—	—	—
Carbonate de chaux	96,0	96,6	93,9	85,0 (avec traces de phosphate de chaux)
— de magnésie	traces	traces	0,3	
Phosphate de chaux	0,3	0,1	0,5	»
Sulfate de chaux	0,7	0,3	1,4	eau 4,0
	(de Serres et Figuier)			(John)

Les coquilles fossiles s'incrustent, comme les os dans les mêmes circonstances, de traces de matières minérales extérieures, telles que l'oxyde de fer, le sulfate de chaux (qui augmente un peu), tandis que la matière organique disparaît peu à peu.

Composition des coquilles et écailles pétrifiées (de Serres et Figuier).

100 PARTIES CONTIENNENT	PECTEN GLABER	VÉNUS	HUITRE
Matières organiques	0,7	1,0	0,8
Carbonate de chaux	96,7	97,9	95,5
Carbonate de magnésie	0,4	traces	1,4
Oxyde de fer	1,4	0,5	0,8
Phosphate de chaux	»	»	»
Sulfate de chaux	0,8	0,6	0,5

Les moules et les perles sont formées de carbonate et de phosphate de chaux noyés dans un tissu membraneux.

Composition de la nacre de perle (Mérat-Guillot).

Matière organique.	2,5
Carbonate de chaux.	66,0
Eau et perte.	31,5

Spongine. — A côté de la conchioline des coquilles, il convient de placer la *spongine*, matière organique fondamentale des éponges que l'on obtient en les épuisant successivement par l'acide chlorhydrique étendu, la soude à 5 p. 100, l'alcool et l'éther ; cette matière, insoluble dans la liqueur de Schweizer, laisse par l'incinération beaucoup de silice et des iodures alcalins.

Par l'ébullition avec l'acide sulfurique étendu, elle donne du glycocolle et de la leucine, mais pas de tyrosine (Stoedeler), ce qui la rapproche des tissus collagènes.

Elle contient, d'après Posselt :

$$C = 48,75 ; H = 6,35 ; Az = 16,40 ; — O = 28,5.$$

Zalocostas (1) a soumis la spongine à l'action de l'eau de baryte, pour essayer d'en déterminer la constitution d'après la méthode de Schützenberger ; la décomposition de la substance peut se traduire par la formule suivante :

$$\underset{\substack{\text{Spongine.}\\(100)}}{C^{40}H^{64}Az^{12}O^{17}} + 12H^2O = \underset{(4,21)}{3AzH^3} + \underset{(3,90)}{CO^2} + \underset{\substack{\text{Ac. oxalique.}\\(5,54)}}{1/2\,C^2O^4H^2} + \underset{\substack{\text{Ac. acétique.}\\(3,64)}}{1/2\,C^2H^4O^2} + \underset{\substack{\text{Résidu moléculaire.}\\(96)\ p.\ 100}}{C^{37}H^{76}Az^9O^{24}}$$

Le résidu moléculaire, mélange complexe renfermant 12,3 p. 100 d'azote, contenait de la leucine, un peu de tyrosine et de la butalanine, de la glycaniline, un acide hydroprotéique.

c) *Aiguilles calcaires, cendres calcaires des corallides.*

Les axes calcaires des pennatules fournissent, par l'incinération, des quantités variables de cendres, oscillant entre 31,2 et 48,0 p. 100, suivant les espèces.

Dans ces cendres, on trouve une quantité de phosphate de chaux assez considérable pouvant s'élever jusqu'à la moitié du poids total des sels minéraux, mais qui ne correspond pas à la proportion du sel tel qu'il existe dans les cendres d'os ; la matière organique n'est d'ailleurs pas constituée par l'osséine. Fremy a soumis à l'analyse deux échantillons de ces axes calcaires et a trouvé :

(1) Zalocostas, *Compt. rend.*, t. CVII, p. 252.

Composition des axes ou aiguilles calcaires des pennatules (Fremy).

ÉLÉMENTS POUR 100 PARTIES	I	II
Matière organique { soluble dans les acides. . .	15,64	19,33
Matière organique { insoluble dans les acides. .	16,40	11,10
Carbonate de chaux.	44,26	53,57
Phosphate de chaux.	23,70	16,00

Les corallides ou madrépores ne contiennent guère que du carbonate de chaux avec une quantité en général très faible de matière organique, *cornéine* ou *coraline*, qui donne la réaction de Millon et répond, d'après Krükenberg, à la formule $C^{30}H^{48}Az^{9}O^{11}$.

Nous citons ici trois analyses de corail rouge, de corail blanc et de coralline articulée, d'après Mérat-Guillot :

Composition des corallides (Mérat-Guillot).

100 PARTIES CONTIENNENT	CORAIL ROUGE	CORAIL BLANC	CORALLINE articulée
Matière organique	0,50	1,50	7,50
Carbonate de chaux	53,50	50,00	49,50
Eau et perte	46,00	48,50	43,50

CHAPITRE II.

TISSU MUSCULAIRE.

I. GÉNÉRALITÉS, FORMES DIVERSES.

Le tissu musculaire (1) est constitué par des organes mous qui, pendant la vie, possèdent la propriété de se contracter sous l'influence d'excitations parties des centres nerveux, et transmises par les filets nerveux qui s'y distribuent.

Au point de vue histologique, le tissu musculaire se présente sous trois formes :

1° Les *fibres rouges striées*, organes de la vie de relation, formées d'éléments cellulaires accolés les uns aux autres et serrés régulièrement de façon à présenter une fusion intime, tout en donnant à la fibre une striation transversale et une striation longitudinale;

2° Les *fibres lisses*, muscles de la vie organique à laquelle elles ne sont cependant pas exclusives, placées surtout dans les parois contractiles des viscères, intestin, estomac, vessie, utérus, et formées de cellules presque incolores, fusiformes, accolées bout à bout ou côte à côte, dans le sens général de leur longueur;

3° Enfin, le *protoplasma contractile* de l'embryon et des animaux inférieurs, granuleux, demi-solide, mais encore doué de contractilité.

Nous ne nous occuperons dans cette étude que des deux formes réelles du tissu musculaire, les muscles striés et les muscles lisses.

(1) Ouvrages à consulter : Lehmann, *Zoochemie*, p. 473; Hermann, *Grundriss. d. Physiol. d. Meuschen*, 4e édition, 1870; Schlossberger, *Thierchemie*, 165; Kühne, *Lehrb. d. phys. Chem.*, p. 310 et *Untersuch. üb. d. Protoplasma;* Ranke, *Grundzüge d. Phys. d. Menschen*, 2e édition, 1872, p. 625; Bowmann, *Cyclopedia*, t. III, p. 506 et 519, art. *Muscle et Muscularmotion;* Weyl, *Notice historique sur la chimie du muscle, Zeitsch. f. ph. Chem.*, t. IX, 1884.

II. CARACTÈRES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES DES MUSCLES.

1. MUSCLES STRIÉS.

Les muscles striés contiennent, outre les fibres musculaires proprement dites, réunies en faisceaux par les prolongements en forme de cloisons longitudinales des aponévroses superficielles, d'autres éléments plus ou moins intimement liés aux fibres musculaires.

Ce sont les fibres conjonctives et élastiques qui forment les extrémités tendineuses par lesquelles ils viennent s'insérer sur les organes dont ils commandent le mouvement, les vaisseaux sanguins nutritifs, du tissu gras interstitiel, des nerfs, le tout imprégné de suc musculaire.

Au point de vue histologique, les *faisceaux musculaires*, séparés les uns des autres par du tissu gras et conjonctif, sont constitués par la réunion de *fibres primitives* qui montrent, au microscope, une striation transversale bien marquée et une striation longitudinale vague.

Minces et longs, d'aspect cylindrique et séparables par simple dissociation avec des aiguilles, les faisceaux primitifs sont recouverts chacun d'une membrane amorphe non adhérente, mince et transparente, élastique mais non contractile, séparée de la substance musculaire par le *liquide additionnel* de Ranvier dans lequel se trouvent disséminés quelques noyaux elliptiques aplatis ; cette membrane constitue le *sarcolemme.*

La substance contractile enveloppée par le sarcolemme est formée d'un faisceau de *fibrilles élémentaires*, accolées et tenues ensemble par une substance unissante qui cède au contact de l'alcool ou du bichromate de potassium ou même à de simples tiraillements ; cette constitution explique la *striation longitudinale* un peu vague que présentent les muscles.

La fibre primitive montre aussi une *striation transversale* très nette, due à l'existence de bandes alternativement claires et obscures, la bande claire étant divisée elle-même en deux couches égales par une très mince bande noire. Cet aspect est en relation directe avec la structure assez compliquée du contenu du sarcolemme.

Des membranes transversales qui paraissent adhérer au sarcolemme plus fortement que le reste, *membranes fondamentales* de Krause (1), subdivisent son contenu en loges discoïdes ou casiers superposés et égaux en hauteur. Ces casiers renferment un liquide monoréfringent et incolore qui constitue sans doute le *plasma musculaire* de Kühne, au milieu duquel se trouvent, orientés d'une façon uniforme, une masse de petits prismes polyédriques, *sarcous elements* de Bowmann. Ces prismes sont formés d'une matière demi-solide et biréfringente ; ils sont groupés les uns à côté des autres, leur grand axe qui est l'axe optique,

(1) Krause, *Arch. f. gesamm. Physiol.*, t. VII, p. 508.

dans le sens de celui de la fibre, et disposés en tranches discoïdes (*disdiaclastes* de Brücke) (1) perpendiculaires à cet axe, de telle sorte que chaque casier renfermerait, d'après Engelmann, neuf de ces tranches.

Le diverses couches de prismes paraissent séparées par le plasma musculaire, et concourent probablement à donner au muscle son aspect strié transversalement, tandis que la striation longitudinale serait due à la superposition exacte des éléments prismatiques, dans chaque fibrille élémentaire.

La constitution d'une *fibrille élémentaire* se révèle nettement au microscope par l'examen des muscles de certains animaux inférieurs, et spécialement d'insectes tels que les hydrophiles et les dystiques (2) qui montrent souvent des fibrilles bien distinctes, séparées très nettement les unes des autres par un large espace rempli de tissu gras.

Cette fibrille isolée se compose d'une véritable colonne de disques obscurs, en général plus hauts que larges, et colorables en rouge par le picrocarminate, séparés les uns des autres par une bande claire que subdivise en deux parties égales un mince disque obscur encore colorable. Ces éléments se succèdent dans l'ordre suivant : un disque obscur épais, une bande claire, un disque obscur mince, une bande claire et de nouveau un disque obscur épais. Cette disposition fait ressembler l'ensemble à une *pile de Volta*.

Dans un muscle, les éléments prismatiques sont d'autant plus courts, et par suite plus nombreux, que le muscle doit se contracter plus rapidement.

2. MUSCLES LISSES.

Les muscles lisses, ordinairement étalés sous la forme de plans d'épaisseur variable, ne sont pas encore complètement définis dans leur structure histologique. Ils résultent de l'accolement de cellules longues de $0^{mm},055$ à 2 millimètres et effilées aux deux bouts, groupées en faisceaux à peu près dirigés dans le même sens, mais souvent obliques et entre-croisés.

Ces cellules fusiformes possèdent un noyau central allongé avec plusieurs nucléoles et paraissent dépourvues de sarcolemme, sauf peut-être celles de l'utérus (Kölliker).

Le noyau ovoïde de la fibre lisse est enveloppé d'un protoplasma granuleux accumulé surtout aux deux extrémités du noyau ; ce protoplasma sépare le noyau de la substance contractile ; ce protoplasma est toujours alcalin, même après l'établissement de la rigidité cadavérique.

Les fibres lisses sont intimement réunies par une substance cimentante de nature albumineuse qui ne cède qu'à l'action des acides et en particulier de l'acide nitrique à 20 p. 100 (Kölliker) et surtout à celle de la potasse à 35 ou 40 p. 100 (Molleschott).

Le contenu des fibres lisses renferme-t-il les deux substances, biréfringente et isotrope, qu'on distingue dans les fibres striées ? Il paraît seulement établi que leur matière est biréfringente et dextrogyre, et contient une substance

(1) Brücke, *Denkschriften der Math. naturwiss. Classe der Wiener Acad. der Wissenchaften*, t. XV, p. 69, 1858.

(2) Consulter à ce sujet, dans Frey, *Histologie*, trad. franç., p. 367, la note de Ranvier.

myosigène, spontanément coagulable surtout vers 45°, et une albumine coagulée à 73°.

III. ANALYSE IMMÉDIATE DU TISSU MUSCULAIRE.

Les éléments constituants de la substance musculaire se divisent en corps solides et en un liquide, le plasma, qui constitue la substance claire qui sépare les sarcoprismes obscurs et forme à peu près la seule partie du muscle dont on ait complètement déterminé la composition chimique.

a) Plasma musculaire.

Préparation. — Pour préparer le plasma entier, c'est-à-dire contenant en dissolution la substance spontanément coagulable qu'il abandonne sous la forme d'un caillot quand on l'expose à la température ambiante, substance que Kühne (1), qui l'a isolée le premier, a nommée *myosine*, on emploie le procédé suivant, dû au même auteur.

Pour éviter l'altération chimique du contenu de la fibre musculaire par la rigidité cadavérique, on prend un animal à *sang froid*, par exemple la grenouille, chez laquelle le muscle conserve sa contractilité quelque temps après la mort. On saigne l'animal à blanc et l'on injecte, par l'aorte, de l'eau salée à 1/2 p. 100 jusqu'à ce qu'elle sorte incolore par les veines. On détache ensuite les muscles en sectionnant les tendons, on les lave dans la solution salée, puis on les enveloppe dans un linge et on les soumet à une température de —7° pour les congeler. On peut alors les découper en tranches minces au moyen d'instruments refroidis, et l'on concasse les fragments dans un mortier également refroidi.

La poudre obtenue est enfermée de nouveau dans un nouet de linge solide et soumis à la presse à la température habituelle de l'appartement, de façon que la température propre de la pulpe musculaire remonte au voisinage de 0° ; par la pression, la température de fusion du muscle congelé est ramenée un peu au-dessous de 0°, et il s'écoule un liquide qu'on recueille dans un vase froid et qu'on filtre à 0° sur un filtre blanc lavé avec de l'eau glacée et salée à 1/2 p. 100.

Le liquide filtré constitue le *plasma musculaire* de Kühne.

Halliburton (2) a imaginé une méthode peu différente, en somme, de celle de Kühne, pour préparer le plasma du muscle des animaux à sang chaud (lapins, chats, chiens, pigeons) ; le liquide qu'il obtient par expression des muscles exsangues et congelés est jaunâtre, un peu visqueux, de réaction alcaline ; il se

(1) Kühne, *Lehrb. d. phys. Chim.*, p. 272, 1864.

(2) Halliburton, ON MUSCLE PLASMA, *Journ. of. Physiol.*, t. VIII, p. 133-202, et *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 224, 1888.

coagule en 20 ou 30 minutes à 40°, plus lentement par une température plus basse, et prend alors une réaction acide.

Propriétés. — Le plasma musculaire est légèrement coloré en jaune, opalescent, sirupeux mais non filant. Quand on le verse goutte à goutte dans l'eau, les gouttelettes se précipitent et restent distinctes, sans s'agglutiner entre elles.

La réaction en est faiblement mais nettement *alcaline.*

Il peut se conserver quelque temps à 0° ; mais dès que la température s'élève de quelques degrés, il se coagule rapidement dans toute sa masse, comme le sang, sous l'influence d'une matière ou *ferment zymogène* qui provient des sarcoprismes (?) et que l'on peut extraire comme le ferment de la fibrine de Schmidt (Halliburton), et donne un caillot gélatineux, contractile, qui se resserre et diminue peu à peu de volume, en laissant exsuder le *sérum musculaire;* la matière soluble qui s'est ainsi spontanément coagulée est le *myósigène*, duquel dérive le caillot de *myosine.*

La coagulation du plasma est provoquée rapidement par le battage, par une température de 40°, par l'addition d'eau, et surtout d'eau chaude, d'acides dilués, de sels. Elle est retardée par une addition de sel marin telle que le titre du mélange soit de 10 p. 100, par le sulfate de magnésie à 5 p. 100, par le sulfate de soude saturé à la moitié ou au tiers.

Cette propriété permet d'obtenir une solution de myosine en partant de muscles déjà rigides ; la viande très fraîche, exsangue et congelée, est hachée finement, triturée avec du chlorure de sodium en poudre, puis additionnée d'eau de façon que le titre du liquide soit de 10 p. 100. On mélange intimement, puis on exprime la pulpe et on filtre le liquide (Kühne).

Chittenden et Kummins (1) emploient, comme véhicule d'extraction de la myosine coagulée, la solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 15 p. 100.

La solution ainsi préparée représente, à peu de chose près, le plasma musculaire avec une addition de sel; en étendant de 3 volumes d'eau, ou en saturant de sel, on provoque la précipitation de la myosine.

La méthode d'Halliburton (2), pour la préparation du plasma des muscles rigides des animaux à *sang chaud*, n'est encore qu'une variante du procédé de Kühne; les muscles lavés aussitôt après la mort (saignée à blanc) avec une solution à 0° de sel ou de chlorure ammonique à 5 p. 1000 sont refroidis, puis hachés avec une solution à 4 p. 100 de sel ammoniac; la pulpe très froide, exprimée fortement, laisse exsuder un liquide jaunâtre, alcalin, qui se coagule spontanément, même au-dessous de 0°, en même temps qu'il se forme de l'acide lactique qui rend la réaction du liquide acide.

La solution salée à 10 p. 100 se coagule déjà entre 35 et 40°; chauffée à 60°, elle donne un coagulum qui renferme, outre la myosine, d'autres matières albuminoïdes qui restent en dissolution dans le sérum musculaire préparé par congélation ou séparé à 35°.

Les solutions salines de plasma musculaire obtenues en partant des muscles frais ou rigides, soumises à une coagulation fractionnée par la chaleur, donnent

(1) Chittenden et Kummins, d'après *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 298, 1890.

(2) Halliburton, *loc. cit.*

des précipités à 47°, 50°, 63° et 73° ; chacun de ces précipités correspond à une matière albuminoïde spéciale.

La myosine résulterait, d'après Halliburton, de la réunion de deux matières albuminoïdes, l'une, *paramyosigène*, en faible quantité (0,5 p. 100 dans le muscle froid, d'après Demont), difficilement coagulable par le ferment du muscle, précipitée par une solution de sulfate de magnésie à 37 p. 100 et par la chaleur à 47°, l'autre prédominante, le *myosigène*, coagulée à 56° et précipitée par le sulfate de magnésie à 60 p. 100.

b) Sérum musculaire.

Préparation. — Kühne a donné le nom de sérum musculaire au liquide qui reste après séparation de la myosine du plasma musculaire au voisinage immédiat de 0° ; le sérum représente donc le plasma moins la myosine.

Propriétés. — Obtenu à une température aussi basse que possible, c'est-à-dire très près de 0°, il possède encore une réaction alcaline et peut se conserver presque indéfiniment à cette même température ; mais dès que le liquide se réchauffe au contact du milieu ambiant, la réaction change et devient acide ; la saturation par le sulfate de magnésie solide en précipite une *myoglobuline* coagulable à 63°.

Porté rapidement à 45°, dès qu'il s'est séparé de la myosine, le sérum du muscle donne un léger coagulum floconneux d'albumine, difficilement soluble dans l'acide chlorhydrique étendu, tout en conservant quelque temps sa réaction faiblement alcaline ou neutre; mais si l'on filtre, le liquide devient bientôt acide. Dans ces conditions, si l'on chauffe le filtratum à 35°, on obtient un nouveau procédé d'albumine (albuminate alcalin), puis vers 70-75° la sérine est coagulée à son tour (Kühne).

Le sérum du plasma musculaire salé provenant de muscles rigides donne des coagulums distincts à 63° et à 73°, tandis que la solution dans le sulfate de magnésie du coagulum de myosine est coagulée à 47° et à 56° ; cette solution renferme donc le myosigène régénéré et coagulable à cette dernière température. Le coagulum formé à 63° est dû à la *myoglobuline*, et celui qui prend naissance à 73° est constitué par une *albumine soluble* identique à la sérum-albumine-α (Halliburton).

Le sérum musculaire contient donc certainement les deux variétés précédentes d'albumine ; il est complètement privé de peptone, puisque la saturation par les sulfates d'ammonium, de soude ou de magnésie en précipite complètement toutes les matières albuminoïdes (Halliburton) (1).

L'acidité de sérum musculaire est due à l'acide sarcolactique dont l'apparition, après la coagulation du plasma, transforme le phosphate bipotassique en sel acide et provoque l'opacification de la fibre par une coagulation des albuminates et de la caséine.

(1) Halliburton, *loc. cit.*

c) Partie solide du muscle mort.

Préparation. — On hache finement de la viande dégraissée et lavée à l'eau, et l'on fait passer la pulpe à travers un tamis à mailles de 1 millimètre carré ; la masse tamisée est mise en digestion dans de l'eau légèrement acidulée par l'acide chlorhydrique ; on exprime et on lave à l'eau pour enlever le sérum et les matières albuminoïdes du plasma dissoutes par l'acide ; on obtient finalement un résidu solide, gélatineux, qui représente les *casiers musculaires* de Krause mélangés à un peu de tissu nerveux et vasculaire.

Propriétés. — Tandis que les cendres de la myosine sont alcalines, le résidu précédent, privé de myosine, donne une cendre dont la solution aqueuse est acide et contient de l'acide phosphorique libre. La partie de la cendre insoluble dans l'eau est un mélange de phosphate de chaux et de magnésie.

D'autre part, quand on épuise la pulpe du muscle privé de son plasma, par l'alcool chaud ou par un mélange d'alcool et d'éther, le résidu épuisé ne contient plus que des traces d'acide phosphorique, tandis que la solution alcoolique laisse, par évaporation, un extrait d'apparence graisseuse qui se comporte comme la lécithine. Et comme 1.000 grammes de muscles donnent de 2 grammes à $2^{gr},8$ de lécithine, la présence de ce corps ne peut être attribuée à la substance nerveuse des filets qui se distribuent dans l'organe.

De l'ensemble de ces faits, il résulte évidemment que *la lécithine fait partie constituante du muscle*, et du muscle privé de myosine, c'est-à-dire *des casiers de Krause.*

La pulpe musculaire qui reste, après enlèvement du plasma par la congélation et de la lécithine par un dissolvant approprié, ne présente plus, au microscope, d'aspect strié et de structure prismatique ; elle est formée d'un amas de fibres à grains réfringents. Une modification analogue se produit encore par l'ébullition avec l'eau, pendant une heure, des fibres musculaires privées de myosine qui prennent une structure granuleuse. Tous les agents qui dissolvent et soustraient la lécithine au muscle, lui enlèvent donc sa structure prismatique qui fait place à une granulation régulière.

La lécithine du muscle y joue, par suite, un rôle important au point de vue morphologique. Associée à une matière albuminoïde peu soluble dans l'acide chlorhydrique étendu, elle forme la paroi des prismes élémentaires des fibrilles du muscle ; elle se trouve en abondance dans le large espace qui sépare entre elles les fibrilles, dans les muscles de certains insectes (hydrophiles, dystiques).

Séparation des éléments de la fibre musculaire. — De tout ce qui précède, il résulte que la séparation des éléments constituants de la fibre primitive par les divers agents chimiques soit en fibrilles cylindriques, soit en disques, est sous la dépendance immédiate de la nature chimique des principes auxquels ils s'attaquent.

Les dissolvants de la lécithine, alcool concentré ou étendu, alcool éthéré, acide picrique en solution saturée, bichromate de potassium à 2 p. 100 ou acide chro-

mique à 2 millièmes, font disparaître les parois longitudinales des éléments prismatiques et partagent les faisceaux musculaires en fibrilles, tandis que les dissolvants des matières albuminoïdes, acides et alcalis étendus, tels que l'acide acétique à 0,5 ou 1 p. 100, l'acide chlorhydrique de 1 p. 200 à 1 p. 1000, le carbonate de potassium, la potasse très diluée, mais surtout le suc gastrique dont l'action est la plus anciennement connue, s'attaquent aux parois transversales des casiers et à la myosine, et résolvent les faisceaux en disques.

Ce sont ces deux modes de séparation si différents qui ont conduit Bowmann à admettre que la substance musculaire est formée par des particules que limitent des plans de segmentation longitudinaux et transversaux, c'est-à-dire normaux entre eux, particules auxquelles il a donné le nom de *sarcous éléments ;* ce qui permet de donner aux fibrilles et aux disques une signification précise : les fibrilles musculaires sont formées par une série de sarcous éléments placés bout à bout et longitudinalement, tandis que les disques sont constitués par une seule couche de ces éléments considérés dans le sens transversal.

d) Extrait aqueux du muscle mort.

En épuisant simplement le muscle frais et haché finement par de l'eau froide, puis par de l'eau tiède, on en retire un certain nombre de principes solubles préexistants, parmi lesquels on trouve les matières albuminoïdes suivantes :

1° Une *caséine* ou albuminate, précipitable par simple addition d'un acide ;

2° Deux *albumines* coagulables par la chaleur, l'une à 45°, l'autre à 75° ; l'albumine coagulable à 45°, dans un milieu neutre ou légèrement acide, se trouve en proportion constante (0,5 p. 100) dans le muscle frais et disparaît presque complètement dans l'inanition.

Les muscles cèdent à l'eau froide ou tiède environ 75 p. 1000 de matières solubles contenant de 1,5 à 2 p. 100 d'albumine ; l'eau bouillante en extrait de 1 à 2 p. 100 de gélatine provenant du tissu conjonctif ; le bouillon ne contient guère, comme élément azoté incristallisable, que cette gélatine, la majeure partie des matières albuminoïdes dissoutes par l'eau froide se coagulant à chaud et formant l'*écume* qui est rejetée.

A côté des albumines, l'extrait aqueux du muscle renferme un grand nombre de principes azotés cristallisables, de composés ternaires et d'acides, tels que créatine, créatinine (?), xanthine, inosite, dextrine, glycogène, acide lactique et acides gras, etc., et les 4/5e des éléments salins contenus primitivement dans le tissu musculaire.

IV. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DU MUSCLE.

Le tissu musculaire des mammifères possède une densité moyenne de 1.055.

Les propriétés physiques particulières au muscle consistent dans les phénomènes de *contractilité* et de *réfraction* spéciales qu'il présente, dans sa *coloration*, enfin dans la *rigidité* qui s'établit après la mort.

Les phénomènes de la *contraction musculaire* qui constituent la propriété caractéristique du tissu musculaire vivant, sont du ressort de la physiologie pure et ne peuvent être étudiés dans cet ouvrage.

a) *Phénomènes de réfraction de la substance musculaire.*

On a déjà dit un mot des phénomènes particuliers de réfraction que montre la substance du muscle mort.

Le contenu du sarcolemme se compose, d'après Brücke qui l'a montré le premier, d'un liquide homogène et monoréfringent, dans lequel se trouve une partie solide biréfringente. En comparant la biréfringence de cette partie solide à celle d'un cristal de spath ou cristal de roche, Brücke a été amené à l'attribuer à la texture spéciale, de forme prismatique, des sarcous éléments dont la réunion forme cette partie solide du contenu de la fibre musculaire.

Il semble résulter des observations de Nasse (1), confirmées ensuite par celles de Schipiloff et Danilewsky, que ce pouvoir biréfringent doit être attribué à la myosine du plasma.

La double réfraction de la myosine disparaît complètement par sa transformation en syntonine sous l'influence d'un acide un peu fort, acide chlorhydrique à 2 p. 100 par exemple, et d'une température de 60 à 70° ; mais si l'on diminue la richesse de l'acide et si l'on baisse la température de la réaction, la biréfringence persiste encore, bien que diminuée. Cette biréfringence tient donc à un état particulier des molécules de myosine et de syntonine.

D'ailleurs, si l'on part d'une syntonine privée du pouvoir biréfringent pour en préparer de la myosine, par une réaction inverse, d'après le procédé indiqué par Danilewsky, on obtient une myosine également privée de biréfringence : ce qui démontre l'existence de deux myosines et de deux syntonines, les unes monoréfringentes, les autres biréfringentes.

b) *Coloration de la substance musculaire.*

Les muscles sont plus ou moins colorés en rouge, suivant leur nature et les espèces auxquelles ils appartiennent.

La coloration n'est pas due au sang resté dans les capillaires (Bichat et Magendie); car on peut observer que les muscles sont incolores chez beaucoup

(1) Nasse, *Maly's Jahresberichte*, 1882, t. XII, p. 313.

d'amphibies ou de reptiles à sang rouge, et d'ailleurs l'injection d'eau salée (1) dans un muscle entraîne tout le sang, sans cependant décolorer le tissu.

Cette matière colorante rouge, qui caractérise la chair de mammifères, appartient en propre à la fibre musculaire qui la tient en solution dans son plasma et non dans les sarco-éléments; mais après la mort, elle diffuse partout, dans les divers éléments de la fibre, et tend à s'altérer.

Les muscles striés sont plus colorés que les muscles lisses, chez un même animal; le cœur et le diaphragme font cependant exception par leur coloration plus intense (Kühne) (2).

Chez les vertébrés inférieurs dont les muscles sont peu colorés et à peine rosés, ainsi que chez certains invertébrés, le tissu musculaire ne contient que des traces de pigment rouge.

Kölliker le premier a envisagé le pigment du tissu musculaire comme identique à l'oxyhémogloline du globule sanguin. Kühne (3) a démontré plus tard cette identité, à l'aide du spectroscope et du microscope; il a montré qu'un diaphragme de lapin, rendu exsangue par des lavages répétés à l'eau salée (1), présente, au spectroscope, les bandes caractéristiques de l'hémoglobine; puis il a préparé des cristaux de chlorhydrate d'hématine avec les extraits aqueux de muscles de chiens, de lapins, de cobayes préalablement bien débarrassés de toute trace de sang.

Plus tard, Gscheidlen a confirmé les expériences de Kühne, et montré que le sérum musculaire fixe l'oxyde de carbone à la manière de l'hémoglobine.

MYOHÉMATINE.

Mac Munn (4) a fait des recherches spéciales sur les *pigments rouges* des muscles qu'il a fait rentrer dans la catégorie des corps qu'il nomme *histohématines*, et dont il a décrit la fonction respiratoire, tout en réservant plus spécialement le nom de *myohématine* à la matière colorante des muscles des vertébrés.

Ce pigment, assez répandu chez les animaux et même chez ceux dont le sang est dépourvu d'hémoglobine, se trouve en grande quantité surtout dans les muscles du cœur et de la poitrine, notamment chez le pigeon; il existe dans les muscles des poissons, des crustacés, des mollusques, des insectes et des arachnides, etc.

Le spectre de la myohématine donne les bandes suivantes repérées en longueurs d'onde :

Bandes fortes . {
1re bande, $\lambda = 613$ à 596,5, étroite, un peu avant D;
2e — $\lambda = 569$ à 563, faible, entre D et E;
3e — $\lambda = 556$-549, étroite, foncée et bien définie, entre D et E, plus près de E.

(1) L'eau salée empêche la dissolution du globule sanguin et par suite les phénomènes d'exosmose de l'hémoglobine du sang qui ne peut diffuser dans la substance du muscle.

(2-3) Kühne, *Arch. f. pathol. Anat.*, t. XXXIII. — Voir aussi à ce sujet : Zaleski, *Das Eisen und das Hæmoglobin in blutfreien Muskel*, *Ch. centralbl.*, 1887.

(4) Mac Munn, *Journal of Physiol.*, t. V, p. 24-26, t. VIII, p. 51-65. — Voir aussi : *Uber das Myohæmatin*, von M. M., *Maly's Jahresbericht*, 1885, t. XV, 327; 1888, t. XVIII, p. 59.

Bandes faibles. { 4e — légère entre E et C;
5e — ombre légère entre C et F, tout près de F.

A partir de $\lambda = 480$, le spectre est ombré.

Sous l'influence de la digestion gastrique ou pepsique, le pigment modifié profondément ne donne plus que deux bandes faibles :

$$\lambda = 554{,}5 \text{ à } 548{,}5$$
$$\text{et } \lambda = 524{,}5 \text{ à } 518.$$

L'auteur prépare la solution de myohématine en partant des muscles pectoraux des pigeons. Les muscles de l'animal, saigné à blanc, sont lavés, exprimés, dilacérés et broyés avec du sel marin en quantité telle que, par une addition d'eau, on obtienne une solution saline au 1/10e qu'on exprime après 24 heures et qu'on filtre.

Le liquide jaune rougeâtre montre nettement la 3e bande étroite et forte située entre D et E, près de E, caractéristique de la myohématine, tandis que la 1re et la 3e peuvent ne pas être perceptibles.

Concentrée dans le vide, la solution prend une couleur rouge foncé et donne les bandes de la myohématine *modifiée*, la 1re de $\lambda = 589$ à 571, la 2e de $\lambda = 553{,}5$ à 545, la 3e étendue de E jusqu'au delà de *b*.

La solution, additionnée de sulfure d'ammonium, se transforme en myohématine *réduite*, dont les bandes d'absorption correspondent à : 1re, $\lambda = 625$ à 610; 2e, $\lambda = 553{,}5$ à 547; 3e, $\lambda = 526$ à 514.

Sous l'influence de l'alcool sulfurique, la myohématine donne naissance à un corps qui possède le spectre de l'hématine en solution acide; l'acide sulfurique concentré la transforme en hématoporphyrine.

Lévy (1) a contrôlé les recherches de Mac Munn et cherché à vérifier l'existence de la myohématine.

Les muscles pectoraux d'un même pigeon déchiquetés, lavés à l'eau et exprimés, sont divisés en deux parties : l'une est placée dans un flacon sous une mince couche d'eau recouverte d'éther (procédé de Struve) (2), l'autre est traitée par le sel marin et additionnée d'eau jusqu'à solution salée au 1/10e; les deux échantillons examinés au préalable au spectroscope donnent uniquement le spectre de l'oxyhémoglobine. En peu de jours le liquide se divise en couches colorées dont la plus superficielle, rouge clair, donne le spectre de l'oxyhémoglobine, la moyenne celui de l'hémoglobine réduite, et la plus profonde, d'une couleur spéciale, montre les raies d'absorption de la myohématine *modifiée*.

L'auteur a obtenu de semblables résultats avec les muscles d'animaux divers, cœur de lapin, de chien, du bœuf; il attribue l'apparition des raies de la myohématine modifiée à un commencement de putréfaction.

Les solutions, exprimées plus tard et examinées au microscope, ont donné les raies de la prétendue myohématine ; celles-ci concordent assez bien avec celles de l'hémochromogène, mais paraissent déplacées vers la partie la plus sombre du spectre. D'ailleurs, la solution débarrassée de l'éther et agitée à l'air ne montre

(1) Lévy, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 309, 325, 1889.
(2) Struve, *Maly's Jahresb.*, t. VI, p. 77, 1876.

plus les raies de la myohématine qui reparaissent après un ou deux jours de repos de la solution conservée à l'abri de l'air et sous l'éther.

Ce passage de l'un à l'autre état des solutions peut être répété plusieurs fois, jusqu'à transformation complète de la myohématine en *hématine* ordinaire qui prend aussi naissance au contact du sulfure ammonique. Lévy en conclut que la myohématine, loin d'être une matière colorante spéciale, provient de la décomposition de l'hémoglobine et n'est probablement que de l'hémochromogène.

Cependant Mac Munn (1) objecte qu'une coupe absolument fraîche du muscle pectoral de pigeon, montre uniquement les raies de la myohématine; celle-ci ne peut provenir de l'hémoglobine, puisqu'on la trouve dans les muscles des insectes absolument privés d'hémoglobine; enfin le spectre de la myohématine modifiée montre, entre les deux bandes d'absorption, une partie ombrée très étroite qui manque dans celui de l'hémochromogène, dont la position est d'ailleurs différente.

Hoppe-Seyler (2) conteste également l'existence de la myohématine; les muscles pectoraux tout frais d'un pigeon cèdent à l'eau ou à une solution salée de la matière colorante du sang artériel et rien de plus. Le prétendu spectre de la myohématine est dû à ce que l'hémoglobine oxygénée de la superficie de la coupe du muscle frais montre faiblement ses deux bandes d'absorption, tandis que la raie sombre intermédiaire provient de l'hémoglobine réduite de la profondeur. D'ailleurs, la coupe plongée dans l'oxyde de carbone prend une couleur rouge faible et montre nettement les bandes d'absorption de l'hémoglobine oxycarbonique. Cet ensemble de faits nouveaux est contraire à l'hypothèse de l'existence de la myohématine comme matière colorante spéciale ou normale.

Les liquides provenant des muscles pectoraux traités comme le veut Mac Munn, renferment donc seulement, à côté d'un peu d'hémoglobine, de l'hémochromogène déjà entrevue par Lévy.

c. *Rigidité cadavérique.*

Après la mort, le muscle perd d'abord son excitabilité, puis devient raide et friable, puis acide et enfin opaque.

Chez le lapin inanitié, la rigidité cadavérique commence immédiatement après la mort; elle est encore immédiate dans les muscles d'animaux à sang chaud qu'on a refroidis artificiellement au-dessous de 20° (Cl. Bernard).

La rigidité est *accélérée* en général par la chaleur (48 à 50° pour les animaux à sang chaud, 40° pour les animaux à sang froid), retardée par le froid. Ainsi, à — 1°, les muscles de grenouilles restent mous presque indéfiniment; mais ils durcissent rapidement dès que la température s'élève, et la rigidité est instantanée quand on projette de minces muscles de grenouilles dans l'eau à 40°.

Chez les mammifères et les oiseaux, la modification ne se produit qu'à une température un peu plus élevée.

La rigidité musculaire est accélérée par la pénétration, dans le contenu du sarcolemme, de certaines substances chimiques, telles que ; acides très étendus, acide cyanhydrique, ammoniaque et potasse en solution étendue, sels de potasse,

(1) Mac Munn, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 497-499, 1889.
(2) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIV, p. 106-108, 1890.

gallates alcalins, sels de la bile, chloroforme, éther, caféine, digitaline, quinine, et même l'eau distillée simplement.

La rigidité des muscles peut être *étudiée* facilement, ou bien en supprimant l'afflux sanguin dans un muscle disséqué sur un animal vivant, on en détachant complètement le muscle par ses insertions. Le muscle se raccourcit et se gonfle, perd son élasticité, prend une teinte lactescente et une *réaction acide* très prononcée (Du Bois-Raymond) (1). Il se produit en même temps un dégagement de chaleur, comme dans la coagulation du sang (Schiffer), tandis que le microscope révèle la solidification du contenu liquide des fibres musculaires qui deviennent opaques (Kühne). Cette modification est beaucoup plus rapide avec un muscle provenant d'un animal à sang chaud que pour ceux des animaux à sang froid. Au bout d'un certain temps, la putréfaction s'empare du muscle et fait disparaître la rigidité, en même temps que la réaction, d'acide qu'elle était, devient neutre, puis alcaline.

La *cause* de la rigidité cadavérique paraît devoir être attribuée à la privation de l'afflux sanguin qui supprime l'arrivée de l'oxygène; car si l'on vient à injecter du sang oxygéné dans un muscle détaché du corps, on voit manifestement la rigidité s'établir bien plus vite que dans le cas où l'injection est faite avec du sang privé d'oxygène (Ludwig et Schmidt) (2).

Brücke, le premier, a émis l'opinion que l'établissement de la rigidité cadavérique était due à une coagulation; Kühne a prétendu que cette modification doit être attribuée à la coagulation spontanée de la myosine, et aussi à l'action ultérieure de l'acide lactique, qui prend naissance, sur le sérum musculaire.

Hermann a rattaché cette double modification à l'existence, non démontrée d'ailleurs, d'une substance qu'il appelle *matière inogène*, qui se dédoublerait en myosine et acide sarcolactique.

C'est en se basant sur les propriétés de la myosine dont la solution salée est précipitée par une petite quantité d'acide, tandis qu'un excès redissout le coagulum, que Catherine Schipitoff veut attribuer la rigidité à la précipitation de la myosine sous l'influence de petites quantités d'acide lactique formé par fermentation, et sa disparition ultérieure à une redissolution au contact d'un excès d'acide.

Les recherches toutes récentes de Blome (3) lui permettent de conclure que l'établissement de la rigidité cadavérique du muscle ne s'accompagne pas forcément de la production d'acides libres et que, par suite, contrairement à l'opinion de Du Bois-Raymond, de Kühne et autres, il n'y a pas le moindre rapport entre la rigidité et la réaction acide du muscle après la mort.

D'autres auteurs ont expliqué la rigidité cadavérique par une coagulation du contenu du sarcolemme, sous l'influence d'un ferment analogue au ferment de la fibrine (Keigler, Klemptner, Grubert, Michelson, etc.).

L'établissement de la rigidité cadavérique s'accompagne, ainsi qu'on vient de le dire, de *phénomènes chimiques* sur lesquels on doit insister. La myosine se coagule d'abord, avant que le plasma musculaire devienne acide; après cette

(1) Du Bois-Raymond, *De fibræ muscul. reactione*, Berol., 1859.
(2) Ludwig et Schmidt, *Sachs. Sitzungsber.*, 1868.
(3) Blome, *Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharm.*, t. XXVIII, p. 113-125, 1890.

coagulation, le contenu du sarcolemme, d'alcalin qu'il était, devient neutre, puis acide, par suite de la formation d'*acide sarcolactique* et aussi, mais en moindre proportion, d'*acide glycérophosphorique*.

Ranke a fait voir que, dans la rigidité cadavérique, l'acidité du muscle atteint un maximum variable suivant l'espèce d'animal.

La chaleur que l'on fait intervenir pour hâter la coagulation du muscle, augmente cette acidité; ainsi les muscles de grenouilles coagulés à 45°, ceux des mammifères à 49°, ceux des oiseaux à 51° deviennent rapidement très acides. Cependant, au contact de l'eau bouillante, les muscles vivants de grenouilles se coagulent sans perdre leur alcalinité.

L'acide lactique qui prend naissance après la coagulation de la myosine réagit sur le phosphate bipotassique du sérum du muscle, le transforme en sel monopotassique acide qui précipite partiellement l'albuminate alcalin; la précipitation est plus complète en présence d'un excès d'acide lactique.

La rigidité cadavérique s'accompagne encore de la production d'un excès d'*acide carbonique* et d'une proportion sensible de *matière glycogène* (Gorup-Besanez).

La rigidité peut être arrêtée, au début, par l'injection d'une certaine quantité de sang défibriné qui rend ainsi au muscle sa contractilité (Stannius et Brown-Séquard); Kühne (1) a nié le fait et soutenu que jamais la contractilité n'était rendue au muscle une fois qu'il était devenu acide; cependant, il a observé que le muscle bien rigide, et par suite acide, perd son acidité et sa rigidité par l'injection d'une solution de chlorure de sodium au dixième; et Reyer (2) a démontré qu'en même temps reparaissait la contractilité, comme l'avaient dit les premiers auteurs.

Abandonné à lui-même, le muscle rigide perd peu à peu sa raideur à mesure qu'augmente son acidité, et, par suite d'une véritable fermentation intérieure, se ramollit, s'attendrit, et donne, en fin de compte, une masse molle, souple qui constitue la *chair musculaire* telle que l'homme la consomme.

En résumé, on voit que les changements qu'éprouve le muscle après la mort sont intimement liés à la composition histochimique des fibres musculaires.

V. PRINCIPES CHIMIQUES CONSTITUANTS DU TISSU MUSCULAIRE.

a) **Nature des principes.**

La chair musculaire renferme, dans son ensemble, les composés suivants :

De l'*eau*, de la *myosine*, des *albumines* ou *albuminates solubles*, des *corps gras*, de la *matière collagène*, de l'*élastine* ou kératine, une *matière colorante rouge* identique à l'hémoglobine, de la *créatine*, de la *créatinine* (?), de la *sarkosine* (?), des *leucomaïnes créatiniques*, de la *xanthine*, de l'*hypoxanthine*, de la *pseudoxanthine*, de l'*adénine*, de la *carnine*, de la *guanine*, de la *tau-*

(1) Kühne, *Untersuch. ü. Protoplasma*, 1864.
(2) Reyer, *Centratbl. medic. Wissensch.*, 1864, p. 769.

rine, de l'*urée*, de la *lécithine*, du *sucre*, du *glycogène*, de l'*inosite*, de la *dextrine*, de l'*acide inosique*, de l'*acide sarcolactique*, de l'*acide urique*, des *acides gras* volatils (*formique, acétique, butyrique*), enfin des *sels minéraux : chlorure de sodium, phosphates de sodium, de potassium, de calcium* et *de magnésium*, du *fer*, des traces de *lithine*, et des *gaz : oxygène* et *acide carbonique*.

b) Distribution des principes.

Les composés chimiques nombreux dont nous venons de faire l'énumération sont répartis de la manière suivante, dans le tissu musculaire.

La *matière collagène* et l'*élastine* appartiennent au tissu conjonctif, et se trouvent dans la membrane externe des vaisseaux, dans les tendons, mais non dans le *sarcolemme*. En effet, ce dernier, qui se différencie des matières albuminoïdes par l'absence de coloration qu'il montre au contact de l'acide azotique, même à chaud et après addition d'ammoniaque, est attaqué par le suc gastrique et le suc pancréatique, auxquels résiste le tissu élastique, et ne donne pas de gélatine par la coction comme le fait la matière collagène. Il se dissout lentement dans les acides et les alcalis ; en somme, on n'est pas encore fixé sur la nature de la substance du sarcolemme, bien que Scherer et Kölliker disent y avoir reconnu les éléments du tissu élastique au moyen de réactions microchimiques.

Ainsi qu'on l'a vu, la *myosine* est la partie spontanément coagulable de la matière albuminoïde contenue dans le plasma musculaire, dont elle se sépare en y laissant en dissolution de l'albuminate alcalin et deux albumines solubles, dont l'une paraît identique à la sérine. Ces dernières variétés d'albumines peuvent provenir du sang et de la lymphe; mais il semble, d'après leur proportion relative, qu'elles doivent, pour la plus grande partie, être rapportées au liquide séreux propre au muscle.

La *matière colorante rouge* est diffusée dans toute la masse du muscle qui la tient en dissolution; elle est très voisine de l'hémoglobine du globule sanguin, sinon identique.

La *créatine*, l'*acide inosique* de Liebig, l'*acide sarcolactique*, sont des produits de la métamorphose régressive des matières albuminoïdes du muscle; en effet, ils ne se trouvent pas ailleurs, ou du moins si on les rencontre dans d'autres tissus, c'est d'une façon accidentelle.

La *créatinine*, spéciale au liquide urinaire, ne paraît pas exister dans le suc musculaire; et les petites quantités qu'on a pu en extraire proviennent sans doute de la déshydratation d'une partie de la créatine, sous l'influence des opérations chimiques de l'extraction.

La *sarkosine* est mentionnée plus haut pour mémoire, comme faisant partie des éléments azotés cristallisables de la chair musculaire. En effet, bien qu'on n'en donne nulle part la présence comme démontrée, il est possible cependant, comme on le verra, qu'elle peut s'y trouver à côté de l'acide lactique, auquel cas elle proviendrait de l'hydratation d'une partie de la créatine.

La *pseudoxanthine* a été découverte, en 1882, par A. Gautier, qui l'a retirée du tissu musculaire où elle existe à côté de la créatine et de la sarcine.

La *xanthine*, l'*hypoxanthine*, la *carnine*, la *taurine* et l'*acide urique* existent à la fois dans le tissu musculaire et dans les organes glandulaires; cependant le dernier est en plus forte proportion dans les glandes, et n'a guère été signalé dans le muscle que par Liebig, qui l'a trouvé chez le caïman, et par Pagenstecher et Carius (1), qui l'ont observé dans les concrétions blanches des muscles et des cavités articulaires de l'*alligator sclerops*.

L'*urée*, dont la présence dans le muscle a été signalée en premier lieu par Picard (2), n'y a pas été retrouvée par tous les auteurs. Liebig (3), malgré les plus minutieuses recherches, n'avait pu réussir à en trouver la moindre trace; il est vrai que les procédés employés étaient loin d'atteindre la perfection à laquelle on est arrivé depuis; aussi les résultats de Picard ont-ils pu être confirmés par les expériences de Demant sur la viande de cheval.

D'ailleurs, il est probable que, par suite de sa solubilité extrême et de son grand pouvoir dialytique, l'urée formée dans le muscle est entraînée immédiatement par le sang qui la transporte aux organes d'élimination.

L'*inosite* qu'on a trouvée en premier lieu dans le muscle cardiaque, paraît plus répandue; elle a été constatée dans la chair musculaire du chien et du cheval, et surtout dans les muscles volontaires des ivrognes.

L'inosite existe (Bernard, Sanson, Limpricht et Scherer), mais d'une façon inconstante (Limpricht), dans les muscles du cheval et du lapin. Dans un cas où Limpricht n'a pu la trouver chez un cheval nourri avec de l'avoine avant d'être sacrifié, l'auteur a retiré du foie, au lieu de glycogène, de notables proportions de *dextrine*, qu'on trouve d'ailleurs dans la viande des jeunes animaux.

Meissner, puis plus tard Winogradoff et Ranke ont trouvé un *sucre fermentescible* et réducteur dans les muscles striés de l'homme et des mammifères, aussi bien herbivores que carnivores, dans ceux des oiseaux, des poissons et des amphibies. Cette matière sucrée provient certainement du muscle lui-même et non du sang; car on la trouve aussi bien dans le tissu musculaire rendu parfaitement exsangue par des lavages à l'eau salée, que dans ceux des animaux nourris exclusivement avec de la viande.

Cependant Nasse prétend que le sucre qu'on a retiré de la chair musculaire n'y est que d'origine secondaire, et qu'il résulterait de la transformation de la matière glycogène, sous l'influence d'un ferment, au moment de la rigidité cadavérique.

La *matiere glycogène* a été extraite des muscles de la grenouille, du lapin et du chat, puis des muscles cardiaque et lombaires du chien, enfin de la chair de la carpe, par Brücke et Weiss. Elle existe aussi dans la tunique musculaire de l'estomac (Brücke) (4), et Mac-Donnell l'a trouvée dans cet organe, chez le porc. Nasse admet que le glycogène fait partie constituante du tissu musculaire, bien qu'on l'ait envisagé comme un principe des muscles et des organes de la vie embryonnaire destiné à disparaître au moment de la naissance, soit le plus souvent avant, soit tout au plus quelques semaines après.

(1) Pagenstecher et Carius, *Verhandl. d. naturwiss. Zeitschr.*, p. 65, et *Verhandl. d. natur. hist. med. Vereins zu Heidelberg*, t. III, p. 129.

(2) Picard, *Compt. rend.*, 1878, t. LXXXVII, p. 533.

(3) Liebig, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. LXII, p. 368, 1847.

(4) Brücke, *Wiener Acad. Sitzungsberichte*, t. LXIII, février 1871.

Les muscles frais paraissent renfermer des traces d'*alcool;* c'est du moins ce qui semble résulter des expériences de Rajewsky (1) sur le lapin, le bœuf et le cheval, expériences confirmées plus tard par Béchamp (2).

Les *acides gras* volatils que renferme le muscle sont disséminés partout ailleurs, dans l'organisme; aussi est-il impossible d'expliquer leur origine dans le tissu musculaire et de la rattacher à un de leurs modes de production si variés.

L'acide sulfurique, que l'on trouve dans les produits de l'incinération du tissu musculaire et qui communique à ses cendres une réaction acide, provient de l'oxydation du soufre des matières albuminoïdes.

Les sels minéraux du muscle sont complètement exempts de *sulfates.*

Il existe une différence complète entre la composition des *sels du plasma musculaire* et ceux du sérum sanguin. Tandis que dans le sérum du sang prédominent les sels sodiques à l'état de chlorures, le plasma musculaire ne contient que peu de sodium, mais surtout du *potassium* uni à l'*acide phosphorique*, avec des traces seulement de chlorures.

Parmi les sels terreux du suc musculaire, c'est le *phosphate magnésien* qui prédomine sur le sel correspondant de chaux.

Nous ne disons rien ici des gaz qui existent en dissolution dans le plasma des muscles, réservant cette question pour le moment où nous étudierons les phénomènes de la respiration du tissu musculaire vivant.

VI. COMPOSITION DE LA CHAIR MUSCULAIRE.

La chair musculaire possède, chez les mammifères, une *densité* moyenne de 1.055, qui se trouve être égale à celle du sang.

Elle contient de 22 à 28 p. 100 de matières fixes, soit en moyenne le quart de son poids.

Le tableau suivant, emprunté à Hoppe-Seyler (3), donne la proportion d'*eau* que renferment les muscles des diverses espèces :

Proportion d'eau contenue dans les muscles.

ESPÈCE	EAU P. 100
Homme	72 à 74
Bœuf.	77
Porc.	78
Chat.	75
Renard.	74,05 à 74,27
Oiseaux	70 à 76
Reptiles	76 à 80
Poissons.	79 à 82
Écrevisses	85

(1) Rajewsky, *Arch. f. d. Gesammte Physiologie*, t. XI, p. 122.
(2) Béchamp, *Compt. rend.*, t. LXXXIX, p. 573.
(3) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chemie.*

A. Gautier donne les chiffres suivants : 72,4 p. 100 d'eau chez l'homme, 74,4 chez la femme et 71 à 77 chez les mammifères.

On a dosé la proportion totale d'*azote* que contient le muscle frais dans ses divers principes immédiats ; voici les chiffres cités par Schützenberger :

Teneur en azote du muscle frais.

ESPÈCE ANIMALE	AZOTE P. 100
Bœuf	3,29
Cheval	3,48
Veau	3,18
Porc	3,25
Mouton	3,15

Maréchal (1) a fait, un des premiers, une détermination sommaire de la composition des viandes de quelques espèces alimentaires :

Composition sommaire du muscle (Maréchal).

	BOEUF	VEAU	PORC	MOUTON	POULET
Eau	72,5	74,4	69,7	73,6	73,7
Chair musculaire sèche	25,0	22,7	24,3	23,4	24,9
Graisses	2,5	2,9	6,0	3,0	1,4

On doit à divers auteurs, et particulièrement à Schlossberger et à Bibra, un grand nombre d'analyses de la chair musculaire des divers animaux ; il est vrai que ces analyses, encore succinctes, ne donnent que les proportions d'eau, de principes fixes, de matières albuminoïdes solubles, de graisse et de matière collagène.

(1) Maréchal, *Compt. rend.*, t. XXXIV, p. 591.

Analyse quantitative de la chair de divers animaux.

PRINCIPES contenus dans 1.000 parties	BŒUF		VEAU		CHEVREUIL		CHAIR humaine	PORC	PIGEON	POULET	CANARD sauvage	TRUITE	CARPE	GRENOUILLE
Eau	775,0	776,0	782,0	780,6	783,0	746,3	744,5	783,0	760	773	717,5	805	797,8	804,3
Matières solides	225,0	224,0	218,0	219,4	217,0	253,7	255,5	217,0	240	227	282,4	195	202,2	195,7
Fibres musculaires	175,0	154,3	162,0	149,4	180,0	168,1	155,4	168,1	170	165	176,8	111	113,1	116,7
Albumine soluble }	22,0	19,9	26,0	12,9	23,0	19,4	19,3	24,0	45	30	26,8	44	23,5	18,6
Matières colorantes }												»	»	»
Gélatine	13,0	19,8	16,0	44,2	}	5,0	20,7	8,0	15	12	12,3	22	19,8	24,8
Matières grasses	»	»	»	»	28,0	13,0	23,0	»	»	»	25,3	»	11,1	1,0
Extrait alcoolique	15,0	30,0	14,0	12,9	}	47,5	37,1	17,0	10	14	41,2	16	34,7	34,6
AUTEURS	Schlossberger	Bibra	Schlossberger	Bibra	Schlossberger	Bibra	Bibra	Schlossberger	Schlossberger	Schlossberger	Bibra	Schlossberger	Bibra	Bibra

Composition de diverses viandes usuelles.

ORIGINE des viandes	EAU	ALBUMINE soluble	MUSCULINE	MATIÈRES gélatinigènes	MATIÈRES extractives	CRÉATINE	GRAISSES	CENDRES	AUTEURS
Mammifères (moyenne)	72,87	2,17	15,25	3,16	1,60	0,09	3,72	1,14	Moleschott.
Bœuf	73,39	2,25	15,21	3,21	1,39	0,07	2,87	1,60	Id.
Id.	77,50	2,20	15,80	1,90	2,93				Berzélius.
Veau	73,75	2,27	14,36	5,01	1,27	»	2,56	0,77	Moleschott.
Chevreuil	75,17	2,10	16,98	0,50	2,52	»	1,90	1,12	Id.
Porc	70,66	1,63	15,50	4,08	1,29	»	5,73	1,11	Id.
Poulet	76,22	3,03	16,69		0,94	0,32	1,42	1,37	Id.
Saumon	76,87	4,34	10,96		1,78	»	4,79	1,26	Id.
Carpe	78,54	2,93	10,21	2,02	1,45	»	2,84	2,00	Id.
Sole	86,16	13,61					0,248	1,23	Payen.
Maquereau	68,27	24,96					6,76	1,85	Id.
Goujon	76,89	20,43					2,67	3,44	Id.
Anguille	62,07	14,06					23,86	0,77	Id.

Enfin, Limpricht (1) a étudié spécialement la chair du *gardon* (Leuciscus rutilus), et a obtenu les chiffres qui suivent :

Composition de la chair du gardon (Limpricht).

PRINCIPES POUR 1.000 PARTIES	I	II
Eau	778,9	781,8
Matière solide	221,1	218,2
Albumine	28,5	30,1
Créatine	1,1	»
Acide protique	7,0	6,9
Acide lactique	0,6	»
Taurine	1,1	»
Sels inorganiques	13,5	»
— solubles dans l'eau	7,6	»
— insolubles dans l'eau	5,9	»

L'*acide protique*, dont on voit apparaître le nom, dans le travail de Limpricht, est un principe particulier à certaines espèces de poissons ; il a presque la composition centésimale des matières albuminoïdes, donne de la leucine sous l'influence de l'acide sulfurique, se dissout dans les acides et se combine aux bases.

De nombreux dosages de *créatine*, dans la chair musculaire des diverses espèces, ont été faits par Liebig, Schlossberger, Bloxam, Scherer, Zalesky, Voit, Hoffmann, Neubauer, Perls, etc.; mais les chiffres obtenus par les divers chimistes qui ont fait leurs recherches avant l'apparition du procédé de Neubauer sont généralement trop faibles ; aussi ne citerons-nous que les résultats de Neubauer et de Perls.

Dosage de la créatine dans les muscles (Neubauer) (2).

ORIGINE DU MUSCLE	CRÉATINE POUR 100 PARTIES
Homme	0,1512 à 0,3016
Bœuf	0,170 à 0,2763
Cheval	0,1171 à 0,2160
Porc	0,1330 à 0,2090
Chien	0,061 à 0,2479
Mouton	0,179 à 0,189
Renard	0,2064 à 0,2373
Lapin	0,2693 à 0,403
Oie	0,288 »
Poulet	0,311 à 0,401
Grenouille	0,218 à 0,350

(1) Limpricht, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIII, p. 300.
(2) Neubauer, *Zeitsch. f. analyt. Chem.*, t. II, p. 22.

L'examen des chiffres qui précèdent montre que, pour une même espèce, la proportion de créatine contenue dans les muscles ne varie que dans des limites assez restreintes, sauf peut-être pour le chien.

Sarokin a extrait 0,210 à 0,240 p. 100 de créatine de la chair de grenouille.

On doit à Perls (1) une série de dosages de créatine dans les muscles de l'homme; en opérant sur les muscles supérieurs de la cuisse, chez 56 individus qui avaient succombé à des maladies très diverses, il a obtenu des quantités de créatine peu différentes les unes des autres et comprises entre 0,135 et 0,489 p. 100 de matière; la moyenne 0,256 s'écarte peu de celle des résultats de Neubauer : 0,226.

L'auteur a observé, au contraire, de notables différences pour les quantités de créatine extraites des muscles d'individus morts à la suite de mal de Bright.

Bunge (2) estime la proportion totale de créatine contenue dans le tissu musculaire de l'homme à 90 grammes.

La *xanthine* et l'*hypoxanthine*, que l'on a retirées de la chair du bœuf, du cheval, du chien, du lapin, s'y trouvent contenues dans la proportion de 1 à 2 p. 10.000 parties.

Neubauer (3) n'a pu extraire qu'une trace de xanthine et 1 dix millième de sarcine des muscles du dauphin.

Enfin, tandis que M. Demant ne trouvait aucun des deux corps dans les muscles de pigeons bien nourris, il en a retiré des quantités relativement considérables des muscles des mêmes oiseaux préalablement inanitiés.

La *lécithine* fait partie intégrante du tissu musculaire, indépendamment des filets nerveux qui s'y distribuent, et s'y trouve dans la proportion de 2 à 2,8 p. 1000 de muscle sec.

Les muscles du *pecten irradiens* renferment de 0,39 à 0,71 p. 100 de *glycocolle* (Chittenden) (4).

Liebig a découvert, dans la viande, un acide qu'il a nommé *acide inosique*, et qui aurait pour formule :

$$C^{10}H^{14}Az^{4}O^{11} = 2C^{5}H^{6}Az^{2}O^{5} + H^{2}O.$$

Ce nouveau corps n'a pas été retrouvé dans le tissu musculaire des mammifères par Grégory et Schlossberger, mais dans la chair du poulet (Grégory et Meissner) et dans celle de divers animaux : poulets, canard, pigeons, lapins, etc. (Creite) (5). Nous rapportons les résultats des analyses de Creite :

(1) Perls, *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. IV, p. 243.
(2) Bunge, *Chim. biologique*, trad. franç., 1891, p. 289.
(3) Neubauer, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. III, p. 387.
(4) Chittenden, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CLXXVIII, p. 366.
(5) Creite, *Physiol. Chem. de Hoppe-Seyler*, p. 646.

Dosage de l'acide inosique dans les muscles (Creite).

ORIGINE DU MUSCLE	INOSATE DE BARYUM pour 100 parties
Lapin	0,014
Chat	0,0093
Poulet	0,005 à 0,008
Canard	0,0260
Oie	0,0216
Pigeon	0,0160

L'*inosite*, extraite pour la première fois des muscles par Scherer, a été dosée par divers expérimentateurs, en particulier par Jacobson.

Ce dernier a publié, en effet, les résultats de l'analyse des extraits de viande du phoque et du cheval; 10 kilogrammes de chair de chaque espèce lui ont donné les quantités suivantes des divers corps qu'on vient de passer en revue :

Analyse de l'extrait de viande du phoque et du cheval (Jacobson).

NATURE DES PRINCIPES	10 KILOGR. DE CHAIR ONT DONNÉ	
	phoque	cheval
Créatine	6gr,10	7gr,60
Xanthine	traces	0 ,11
Hypoxanthine	1 ,05	1 ,26
Taurine	»	0 ,70
Acide sarcolactique	7 ,45	4 ,47
Inosite	0 ,08	0 ,30

On doit à Kossel (1) des dosages de xanthine, hypoxanthine et guanine, dans les muscles et les organes de divers animaux ; les résultats que nous citons, d'après cet auteur, sont rapportés à 100 parties de tissu sec :

Dosage de la xanthine, de l'hypoxanthine et de la guanine (Kossel).

ORGANES	XANTHINE	HYPOXANTHINE	GUANINE
Muscles d'embryon de veau	0,111	0,359	0,412
Muscles de bœuf	0,053	0,230	0,020
Muscles de chien	0,093	0,222	traces
Pancréas de bœuf	0,844	0,411	0,241
Id.	0,130	0,364	0,746
Rate de bœuf	0,152	0,281	0,270
Foie de bœuf	0,121	0,134	0,197

(1) Kossel, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. V, 1881.

D'après les recherches d'Etti, l'extrait de viande contient encore du *glycogène;* Nasse et Weiss ont dosé ce corps dans les muscles de lapins et de grenouilles, le premier indirectement en dosant la quantité de sucre produite, le second à l'aide de la méthode de Brücke.

Nasse a obtenu 0,43 de glycogène p. 100, en moyenne. Weiss a trouvé $0^{gr},510$ de matière glycogène dans le cœur d'un chien, et 0,7175 dans un poids à peu près égal (?) des muscles du dos.

La proportion de glycogène varie d'ailleurs d'une espèce à l'autre; ainsi les muscles du chat en renferment, en moyenne, moins de 0,5 p. 100, au maximum 1 p. 100, et la quantité absolue de glycogène contenue dans tout le système musculaire est à peu près égale à celle du foie (Bœhm) (1); par contre, les muscles d'un cheval en contenaient encore de 1 à 2,4 p. 100 après 9 jours de jeûne (Aldehoff) (2).

On peut retirer jusqu'à 4 grammes de *dextrine* par kilogramme, de la viande des animaux jeunes.

Les *corps gras* se trouvent, dans les muscles, dans la proportion de 0,1 à 30 p. 100, très variable suivant les espèces; chez les mammifères, la moyenne p. 100 est de 3,72. Chez l'homme, la quantité de graisse qui existe dans tout le tissu musculaire est de 636 grammes, sur un total de $12^{kg},363$, soit en chiffres ronds $1/20^{e}$; ces chiffres proviennent de recherches faites par Bischoff sur le cadavre d'un homme de 33 ans pesant $68^{kg},650$.

VII. MATIÈRES MINÉRALES DU MUSCLE.

Les éléments minéraux du tissu musculaire entrent pour une proportion assez notable dans sa composition; en effet, l'extrait de viande donne jusqu'à 82 p. 100 de cendres à l'incinération, tandis que la pulpe musculaire, épuisée par l'eau chaude, en retient encore 17,8 p. 100.

On doit à Bibra les premières déterminations qu'on ait faites de la composition des cendres de la chair des diverses espèces; les chiffres qu'il cite, et que nous rapportons ci-dessous, sont relatifs au tissu musculaire privé d'eau; il est facile, connaissant la teneur en eau de ce tissu (p. 465), de calculer les chiffres correspondants aux muscles frais :

(1) Bœhm, *Pflüger's Archiv.*, t. XXIII, p. 51, 1880.
(2) Aldehoff, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXV, p. 162, 1888.

Composition des cendres fournies par 100 parties de muscles desséchés (Bibra) (1).

ORIGINE DES MUSCLES	CENDRE DONNÉE par 100 de muscle sec	ÉLÉMENTS DES CENDRES				
		chlorures alcalins	sulfates alcalins	phosphates alcalins	phosphates terreux	carbonate de soude
Homme de 30 ans (muscles des membres)	»	10,30	1,72	72,95	15,03	»
Femme de 36 ans (muscles pectoraux)	4,80	13,44	1,86	63,58	21,12	»
— (cœur)	3,61	5,33	traces	84,13	10,53	»
Enfant d'une semaine	»	6,33	2,04	81,44	10,19	»
Bœuf	7,71	6,50	0,30	76,80	16,40	»
Chevreau femelle	4,68	1,00	»	72,00	20,60	»
Renard femelle	3,85	1,02	2,50	74,08	24,40	»
Chat mâle	3,36	3,17	»	74,13	20,70	2,00
Poule (muscles pectoraux)	5,51	1,39	traces	84,72	13,89	»
Faucon	4,46	7,38	4,50	46,15	41,97	»
Carpe	6,16	1,31	12,30	44,19	42,20	»
Perche	7,08	1,27	»	54,39	44,34	traces
Grenouille	4,96	11,00	»	64,00	25,00	traces

Nous donnons ci-dessous quelques analyses d'auteurs divers, et relatives encore à la totalité des cendres de la chair musculaire ; les résultats sont rapportés à 100 parties de cendres :

Composition des cendres de la chair musculaire.

100 PARTIES DE CENDRES renferment	BŒUF	CHEVAL	VEAU	PORC	MORUE
Potasse	35,94	39,40	34,40	37,79	3,70
Soude	»	4,86	2,35	4,02	4,26
Magnésie	3,31	3,88	1,45	4,81	3,27
Chaux	1,73	1,80	1,99	7,54	40,22
Potassium	5,36	»	»	»	»
Sodium	»	1,47	10,59	0,40	15,11
Chlore	4,86			0,62	
Oxyde de fer	0,98	1,00	0,27	0,35	0,54
Acide phosphorique	34,36	46,74	48,13	44,47	16,78
Acide sulfurique	3,37	0,30	»	»	1,64
Silice	2,07	»	0,81	»	»
Acide carbonique	8,02	»	»	»	13,56
	(Stœlzel)	(Weber)	(Staffel)	(Echevaria)	(Zedeler)

Il résulte, de ces diverses analyses, que la composition des cendres des muscles des divers animaux est peu différente, sauf pour la *morue* qui a subi un traitement spécial. En effet, avant de livrer ce poisson à la consommation, on en

(1) Bibra, cité par Pelouze et Fremy, *Traité de chimie*, t. VI, p. 253.

traite la chair par l'eau de chaux, puis on lave à grande eau; le résultat de ce traitement est d'éliminer une grande partie des sels solubles et de laisser dans les tissus une quantité considérable de chaux unie à l'acide phosphorique à l'état de phosphate calcaire.

Les *éléments prédominants* des cendres de la viande sont, d'une façon générale, l'*acide phosphorique* et la *potasse*, comme pour les cendres des globules du sang. On n'y trouve que des quantités très minimes de chlorure de sodium, sauf dans la viande de veau. C'est ce que met en évidence la composition de la viande de bœuf qui, pour 100 parties, contient, d'après les analyses les plus récentes de Bunge :

Potasse, K^2O	4,654
Soude, Na^2O	0,770
Chaux, CaO	0,086
Magnésie, MgO	0,412
Oxyde de fer, Fe^2O^3	0,057
Ac. phosphorique, Ph^2O^5	4,674
Chlore, Cl	0,672
Soufre, S	2,211

Le tableau suivant fait d'ailleurs ressortir très nettement les *proportions de sodium et de potassium* contenues dans les cendres des muscles et du sang des divers animaux :

Proportion de sodium et de potassium contenue dans les cendres
(Liebig et Henneberg).

ANIMAUX EXAMINÉS	POUR 100 DE SODIUM, ON TROUVE, DE POTASSIUM	
	dans le muscle	dans le sang
Bœuf	279	5,9
Cheval	285	9,5
Renard	214	»
Poulet	381	40,8
Brochet	497	»

Cendres du bouillon et de l'extrait de viande. — Au lieu d'analyser la cendre totale du muscle, comparons maintenant les cendres que laisse, par incinération, l'*extrait aqueux de la viande* (extrait de viande ou bouillon) et celles qui restent, à l'état insoluble, dans la *fibre musculaire épuisée*. On trouve que les poids relatifs de ces deux parties de la cendre totale, cendre de l'extrait et cendre de la fibre, sont dans le rapport de 4 à 1, c'est-à-dire que, sur 5 parties de cendre totale, 4 passent dans l'extrait et 1 seulement reste dans la fibre :

$$\frac{\text{Poids des cendres de l'extrait}}{\text{Poids des cendres de la fibre épuisée}} = \frac{4}{1}.$$

Voici d'ailleurs les résultats moyens d'un grand nombre d'analyses faites par Keller, dans le laboratoire de Liebig, des cendres du bouillon de viande et de la pulpe épuisée, et rapportés à 100 grammes de cendres :

Composition des cendres du bouillon et de la viande épuisée (Keller) (1).

SELS	CENDRES de l'extrait		CENDRES de la viande épuisée		CENDRES totales de la viande	
Chlore, Cl.	8,63		»		7,09	
Potassium, K	9,40		»		7,72	
Ac. sulfurique, SO^3	3,59		»		2,95	
Potasse, K^2O	4,23		»		3,47	
Ac. phosphorique, Ph^2O^5	26,27		38,40	65,29	28,42	
Potasse, K^2O	38,87		26,89		36,73	
Phosphate de chaux, PhO^4CaH	3,06	9,39	9,34		4,17	13,77
— de magnésie, PhO^4MgH	5,76		16,83		7,72	
— de fer, PhO^4FeH	0,57		8,02		1,88	

La cendre de l'extrait aqueux, *fortement acide*, doit son acidité au phosphate acide de potassium qui résulte, en grande partie, de la réaction, par double décomposition, de l'acide phosphorique produit par l'oxydation du phosphore de la substance musculaire sur les carbonates qui proviennent de la destruction des sels potassiques à acides organiques, tels que lactates, inosates, etc. La même remarque s'applique au sulfate de potassium. Enfin, pour la même raison, une partie du chlore se dégage pendant la calcination.

Il semble résulter, des chiffres qui précèdent, que la teneur de la fibre musculaire en sels insolubles qui ne passent pas dans le bouillon, devrait être de 13,77 et non de 20 (1/5e des cendres totales de la viande), comme le démontre l'expérience directe; cette divergence tient, d'une part, à ce que cette fibre retient avec persistance des sels habituellement solubles, tels que le phosphate de potasse dont on trouve jusqu'à 65,29 p. 100 dans les cendres de la fibre épuisée, et, d'autre part, à ce que des phosphates terreux tenus en dissolution par l'acide lactique passent dans l'extrait de viande dont les cendres en contiennent 9,39 p. 100.

Zalesky a dosé le *fer* contenu dans les muscles, après avoir enlevé tout le sang par une injection prolongée d'eau sucrée dans les vaisseaux ; il a trouvé :

0,0024 p. 100 de fer, dans le muscle frais,
et 0,0206 p. 100, dans le muscle sec.

Ce fer, qui n'est pas sensible aux réactifs ordinaires du métal et qui ne peut être décelé qu'après incinération, est engagé probablement dans une combinaison organique telle que l'hémoglobine qui, ainsi qu'on l'a vu, constitue la matière colorante du muscle privé de sang.

(1) Keller, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. LXX, p. 91.

VIII. GAZ DES MUSCLES.

Pendant la vie, les muscles tiennent en dissolution, dans le plasma, des gaz dont la proportion change beaucoup suivant l'état de repos ou d'activité du tissu, par suite des oxydations dont il est le siège. Ces oxydations se continuent même après la mort; car les muscles de la grenouille, abandonnés dans une atmosphère de gaz inerte, lui cèdent constamment de l'acide carbonique.

On aura à étudier en détail ces phénomènes d'oxydation à propos de la respiration intime du muscle; pour le moment, on se contentera de citer les chiffres obtenus par Szumowski et Hermann qui ont fait l'analyse des gaz extraits du muscle frais et reposé, à l'aide de la pompe à mercure.

Gaz du muscle frais et reposé, pour 100 parties.

	(SZUMOWSKI)	(HERMANN)
Acide carbonique libre, dégagé à 60°.	14,4	11,79
— chassé par les acides.	»	2,04
Oxygène.	4,9	1,24
Azote	0,09	0,00
Total.	19,39	15,07

La substance musculaire contient donc, en chiffres ronds, un volume de gaz qui varie du cinquième au sixième de son poids :

100 grammes de muscles donnent de 15 à 20 centimètres cubes de gaz.

IX. ÉTUDE DES ÉLÉMENTS CONSTITUANTS DE L'EXTRAIT AQUEUX DE LA VIANDE.

Extrait de viande.

On a vu déjà qu'en épuisant le muscle frais par de l'eau froide, puis tiède, on en extrait un grand nombre d'éléments organiques solubles qui se subdivisent en plusieurs groupes : matières albuminoïdes, principes azotés cristallisables, acides de la série grasse et hydrates de carbone, et se retrouvent, pour la plupart, dans le produit industriel connu sous le nom d'*extrait de viande*. Cet extrait est le résultat de l'évaporation, à sirop épais, du bouillon d'épuisement de la viande des buffles d'Amérique, après qu'on l'a écumé pour le débarrasser du

coagulum albumineux formé à la surface par la chaleur, et dégraissé complètement par un passage à la chausse, après refroidissement; par suite de l'élévation de la température, les éléments constituants du jus de viande éprouvent toujours une altération partielle qui est manifestée par la forte coloration brune du produit final. Il en résulte que l'extrait de viande constitue une excellente matière première pour la préparation des divers principes solubles du jus de viande qu'il renferme en abondance, mais que sa composition ne répond plus exactement à celle de ce jus.

Aussi l'analyse exacte des éléments solubles de la viande devra-t-elle porter sur la solution aqueuse obtenue dans les conditions convenables que nous allons indiquer.

Analyse immédiate du sérum musculaire.

La viande toute fraîche est finement hachée, puis pétrie avec son poids d'eau et exprimée; la pulpe solide est mise en macération dans de l'eau tiède, additionnée d'un peu d'acide cyanhydrique pour empêcher la putréfaction, puis encore exprimée.

Ces lavages méthodiques sont poursuivis jusqu'à épuisement complet de la viande.

Les liquides de macération réunis présentent une réaction acide au tournesol; ils sont coagulés par la chaleur au bain-marie, filtrés pour éliminer le coagulum albumineux, puis additionnés d'eau de baryte sans excès jusqu'à cessation de précipité. On sépare, par filtration, ce précipité qui renferme l'acide phosphorique à l'état de phosphates de baryum et de magnésium avec des traces de sulfates, et l'on soumet le filtratum à l'action d'un courant d'acide carbonique qui élimine l'excès de baryte. On filtre encore pour séparer le carbonate de baryum, et l'on concentre enfin le liquide clair et incolore, au bain-marie, dans des assiettes plates. Lorsqu'il est réduit au 1/20e de son volume, on l'abandonne dans un endroit tiède.

Le liquide se remplit bientôt de fines aiguilles incolores de *créatine*, qu'on sépare par décantation et purifie par cristallisation.

Les eaux mères de la créatine, additionnées d'alcool, laissent précipiter la *sarcine*, la *taurine* et la *dextrine*, et retiennent en solution les lactates et la créatinine.

On peut aussi, comme l'indique Stœdeler, précipiter ces eaux mères successivement par l'acétate neutre, l'acétate basique de plomb et l'acétate de mercure; les eaux mères de cette dernière précipitation, débarrassées des métaux en excès par un courant d'hydrogène sulfuré et concentrées à un petit volume, donnent une nouvelle cristallisation de créatine. Additionnées d'acide sulfurique en léger excès, elles cèdent, par agitation répétée avec de l'éther, l'*acide sarcolactique* qui reste après distillation de la solution éthérée.

Le premier précipité plombique obtenu précédemment renferme les *pigments* et l'*acide urique*. L'*inosite*, la *dextrine* et peut-être la *glucose* se trouvent dans le précipité formé par le sous-acétate de plomb.

Enfin le précipité mercurique contient la *xanthine* et l'*hypoxanthine*.

Les quantités des diverses substances que nous venons d'énumérer sont bien faibles, puisque 1 kilogramme de viande fraîche ne cède guère, à l'eau bouillante, que 12 grammes de principes solubles (Gautier).

On verra plus loin que Liebig n'a pu extraire de la viande de bœuf, par épuisement à l'eau froide, que 60 p. 1.000 d'éléments solubles, dont 29,5 formés d'albumines coagulables par la chaleur, et 30,5 par des matières solubles parmi lesquelles on trouve environ 13 de sels minéraux, ce qui laisse, pour l'ensemble des principes qui nous occupent actuellement, le chiffre de 17 p. 1.000.

Aussi pour avoir un rendement plus considérable, sera-t-il préférable, dans la préparation de ces divers composés, de partir de l'extrait de viande. Nous indiquerons, pour chacun d'eux, le procédé d'extraction le meilleur.

1° MATIÈRES ALBUMINOÏDES DU SÉRUM MUSCULAIRE.

Après la mort, le tissu musculaire s'acidifie rapidement et laisse se coaguler la caséine ou albuminate qu'il tient en solution chez l'individu vivant; si donc l'on veut obtenir les matières albuminoïdes solubles autres que la myosine et telles qu'elles existent dans la viande, on doit préparer le plasma musculaire, en laisser séparer la myosine par coagulation spontanée, puis retirer, du sérum frais et encore alcalin, les diverses albumines qu'il contient et qui sont :

1° Une albumine coagulable déjà à 45°;

2° De la caséine qui se coagule partiellement à froid, dès que le sérum devient acide, et qui se précipite complètement quand on porte à 30 ou 40° le liquide légèrement acidulé par l'acide acétique;

3° Une albumine coagulable vers 70-73° et qui paraît identique à la sérine du sang; elle se trouve dans la proportion de 1,45 p. 100 dans les muscles de la cuisse, chez le chien, et de 1,0 p. 100 chez le lapin (Demant) (1).

2° MATIÈRES AZOTÉES CRISTALLISABLES DE LA VIANDE.

Dans ce groupe, nous réunirons la créatine et les bases de Gautier qui en dérivent, la xanthine, l'hypoxanthine, la carnine, la guanine, l'adénine, la taurine, l'urée, l'acide inosique et l'acide protique, auxquels on peut joindre la lécithine.

CRÉATINE.

$$C^4H^9Az^3O^2 = AzH{=}C\begin{cases} AzH^2 \\ Az(CH^3){-}CH^2{-}COOH. \end{cases}$$

(1) Demant, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IV, p. 384.

La créatine a été découverte par Chevreul (1) dans le bouillon de viande dont il la précipitait en additionnant d'alcool le résidu de l'évaporation dans le vide. Elle se trouve dans le tissu musculaire des espèces les plus diverses, mammifères, oiseaux, poissons, crustacés, reptiles, etc., ainsi que dans le sang, dans le cerveau, dans le liquide amniotique, dans certaines transsudations, mais non dans l'urine où elle est remplacée par la créatinine. Elle n'existe pas non plus dans les organes glandulaires.

Préparation. — On a décrit précédemment le procédé d'extraction de Liebig, en partant de l'extrait aqueux de la viande fraîche.

Il nous reste à indiquer la modification qu'on lui fait subir pour retirer la créatine de l'extrait de viande de Liebig :

L'extrait est délayé dans le triple de son poids d'eau, et la solution additionnée de six fois son volume d'alcool fort (95°). Il se forme, à la longue, un précipité poisseux qu'on recueille. Les eaux mères alcooliques sont distillées pour recueillir l'alcool, et laissent un résidu aqueux qu'on concentre pour le traiter à nouveau par l'alcool. On obtient un nouveau précipité qu'on réunit au premier.

Ces précipités sont dissous dans l'eau, et traités par l'acétate de plomb ; le liquide filtré, privé de l'excès de plomb par un courant d'hydrogène sulfuré, refiltré à nouveau, est concentré par évaporation, puis abandonné à l'air. La créatine cristallise abondamment; on la purifie par cristallisation dans l'eau bouillante.

Propriétés. — La créatine est un corps solide, blanc, cristallisé avec une molécule d'eau en prismes monocliniques brillants; portée à 100°, elle perd son eau de cristallisation. Elle est neutre au tournesol et possède une saveur faiblement amère.

Elle se dissout dans 74,4 parties d'eau à 18°, et très facilement dans l'eau bouillante; insoluble dans l'éther, elle exige 9.410 d'alcool absolu froid.

Chauffée au-dessus du point où elle perd son eau de cristallisation, la créatine fond et se décompose en donnant des produits ammoniacaux.

Sous l'influence des bases, à chaud et en présence de l'eau, la créatine s'hydrate et se dédouble en sarkosine et en urée :

$$\underset{\text{Créatine.}}{C^6H^9Az^3O^2} + H^2O = \underset{\text{Sarkosine.}}{C^3H^7AzO^2} + \underset{\text{Urée.}}{CH^4Az^2O.}$$

Mais en même temps, une partie de la créatine se transforme en méthylhydantoïne par perte d'une molécule d'ammoniaque :

$$\underset{\text{Créatine.}}{C^4H^9Az^3O^2} = \underset{\text{Méthylhydantoïne.}}{C^4H^6Az^2O^2} + AzH^3.$$

Il n'est pas impossible que cette hydratation se produise déjà dans l'économie ; dans ce cas, la sarkosine serait un terme de passage à existence très courte entre la créatine et l'acide lactique, auquel elle pourrait donner naissance par une nouvelle hydratation complémentaire accompagnée d'une perte d'ammoniaque :

$$\underset{\text{Sarkosine.}}{C^3H^7AzO^2} + H^2O = \underset{\text{Acide lactique.}}{C^3H^6O^3} + AzH^3.$$

(1) Chevreul, *Journ. de Pharm.*, t. XXI, p. 234.

Sous l'influence des acides concentrés, et même déjà en simple solution aqueuse, elle se déshydrate à chaud et se transforme en créatinine :

$$\underset{\text{Créatine.}}{C^4H^9Az^3O^2} = \underset{\text{Créatinine.}}{C^4H^7Az^3O} + H^2O.$$

La créatine a été considérée longtemps comme une base puissante ; mais dans un état de pureté tel qu'elle ne laisse qu'un résidu insignifiant de cendres, elle ne réagit plus sur le tournesol, bien qu'elle continue à former avec les acides étendus des sels cristallisables. Le *chlorhydrate* $C^4H^9Az^3O^2.HCl$ cristallise en beaux prismes non déliquescents.

Comme les combinaisons cristallisables analogues que forme l'urée avec les acides, celles de la créatine gardent intégralement et exactement toute l'acidité de l'acide qui entre dans leur constitution et que le tournesol permet d'y doser avec précision.

La créatine est complètement décomposée, à froid, par l'hypobromite de soude.

Elle forme, avec le chlorure de zinc, un chlorozincate ; Engel a préparé ses dérivés argentique et mercurique :

$$AzH = C\begin{cases} AzH^2 \\ Az(CH^3)-CH^2-CO^2Ag. \end{cases}$$

En se basant sur le procédé de synthèse, imaginé par Strecker, de l'homologue inférieur de la créatine, la *glycocyamine*, Volhard a pu réaliser celle de la créatine en fixant les éléments de la sarkosine ou méthylglycocolle sur la cyanamide :

$$\underset{\text{Cyanamide.}}{C\begin{cases} /\!\!/ AzH \\ \backslash\!\!\backslash AzH \end{cases}} + \underset{\text{Sarkosine.}}{AzH(CH^3)-CH^2-COOH} = \underset{\text{Créatine.}}{C\begin{cases} /\!\!/ AzH \\ -AzH^2 \\ \backslash Az(CH^3)-CH^2-COOH. \end{cases}}$$

Cette formule de constitution de la créatine permet de représenter comme il suit son dédoublement en sarkosine et en urée, et sa transformation par déshydratation en créatinine :

$$\underset{\text{Créatine.}}{C\begin{cases} /\!\!/ AzH \\ -AzH^2 \\ \backslash Az(CH^3)-CH^2-COOH \end{cases}} + H^2O = \underset{\text{Sarkosine.}}{AzH(CH^3)-CH^2-COOH} + \underset{\text{Urée.}}{CO\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases}}$$

$$\underset{\text{Créatine.}}{C\begin{cases} /\!\!/ AzH \\ -AzH^2 \\ \backslash Az(CH^3)-CH^2-COOH \end{cases}} = \underset{\text{Créatinine.}}{C\begin{cases} /\!\!/ AzH \\ -AzH\text{———}\rceil \\ \backslash Az(CH^3)-CH^2-CO \end{cases}} + H^2O.$$

Présence dans l'organisme. — La créatine existe en dissolution dans l'organisme où on la trouve dans le suc musculaire, dans le cerveau, quelquefois dans le sang et le liquide amniotique, mais non dans les glandes.

Origine. — La présence constante de la créatine dans le tissu musculaire où on la trouve quelquefois en forte proportion, et son abscence des organes glan-

dulaires et en général des endroits où l'on rencontre les produits de désassimilation, leucine et tyrosine, montrent indubitablement qu'il existe un rapport intime entre cette substance et les éléments de la fibre musculaire dont elle est un produit de déchet.

Cela paraît résulter de l'influence du régime alimentaire sur l'excrétion de la créatinine par l'urine, et de celle du travail musculaire sur la proportion de créatine que renferme le muscle. De tous les régimes, c'est l'alimentation exclusivement animale qui détermine la plus forte élimination de la créatinine par l'urine [Voit (1), Hoffmann (2), Meissner (3), Zantl (4)]. Cette excrétion, très faible chez les herbivores, et beaucoup plus considérable chez l'homme soumis à un régime mixte, augmente chez lui de 16 p. 100 au-dessus de la moyenne, dans les vingt-quatre heures, à la suite d'une alimentation purement azotée (Meissner).

Les recherches déjà anciennes de Sarokow (5) paraissent démontrer : 1° que la créatine se trouve en proportion beaucoup plus forte dans le tissu du cœur, qui est en travail continu, que dans les muscles lisses qui ne fonctionnent que d'une façon très intermittente ; 2° que les muscles des animaux en activité en contiennent plus que ceux des animaux au repos ; 3° enfin, que les muscles très fatigués ou tétanisés en renferment de très fortes quantités.

Les résultats précédents n'ont pas été confirmés par les recherches plus récentes de Voit (6), de Nawrocki (7) et de Basler.

Cependant le fait suivant, cité par Liebig, paraît bien démonstratif : les muscles d'un renard forcé à la chasse contenaient dix fois plus de créatine que ceux d'un renard apprivoisé, résultat qui est d'accord, on le voit, avec la richesse exceptionnelle du cœur en créatine.

Nawrocki a contesté également les résultats de Sczelkow qui avait trouvé plus de créatine dans les muscles de l'aile du poulet, muscles peu actifs, que dans ceux de la cuisse qui travaillent beaucoup.

En résumé, la créatine semble devoir être considérée comme un produit de désassimilation de la substance du muscle, bien qu'on ignore encore par quelles phases successives s'effectue cette rétrogradation de la molécule albuminoïde, et qu'on ne connaisse pas les termes intermédiaires de cette transformation.

Transformation et élimination. — Bien qu'on ait pu retirer de la créatine de l'urine, on doit considérer la faible proportion qu'on en a obtenue, non pas comme un des éléments normaux de cette sécrétion, mais comme le produit accessoire résultant de la transformation de la créatinine pendant les opérations d'extraction du laboratoire [Neubauer (8), Munck (9)].

(1) Voit, *Münch. Akad.*, 1867, 2 mars, et *Zeitsch. f. Biol.*, t. IV, p. 77.
(2) Hoffmann, *Arch. f. path. Anat.*, t. XLVIII, p. 1.
(3) Meissner, *Zeitschr. f. rat. Med.*, 3e R., t. XXIV, 1865, p. 100; t. XXIV, 1866, p. 225; t. XXXI, p. 185 et 283.
(4) Zantl., *Ueber die Ausscheid. von Kreat.*, Dissert. München, 1868.
(5) Sarokow, *Arch. f. path. Anat.*, t. XXVIII, p. 544.
(6) Voit, *loc. cit.*
(7) Nawrocki, *Med. Centralbl.*, 1865, p. 417, et *Zeitschr. f. analyt. Chem.*, t. IV, p. 169.
(8) Neubauer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXVII, p. 288.
(9) Munck, *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1864, n° 11, et *Deutsch. Klinik*, 1862, p. 299.

L'élimination de la créatine se fait par les reins, dans l'épaisseur desquels elle se transforme en créatinine qui passe dans les urines; une fois de plus nous rencontrons cette action déshydratante de certains tissus de l'organisme animal que nous avons constatée déjà: 1° dans la paroi de l'intestin, à propos de la transformation des peptones digestives en albumine du sérum, et 2° dans le tissu du foie où s'accumule le glycogène formé aux dépens des matières sucrées absorbées.

Il n'est pas impossible que, si la créatine passe pour la plus grande partie dans les urines à l'état de créatinine, une partie tout au moins soit transformée en urée et éliminée sous cette forme; malheureusement, nous allons voir que les expériences faites à ce sujet sont bien contradictoires.

Tout d'abord, Munck a observé que l'ingestion de la créatine détermine, chez l'homme et les animaux, une augmentation simultanée de l'urée et de la créatinine de la sécrétion urinaire; mais ces résultats n'ont pas été confirmés par Voit, et Meissner a prétendu même que la créatine et la créatinine injectées dans les veines passaient intégralement dans les urines à l'état de créatinine.

Szubottin (1) a eu plus tard l'idée d'étudier la transformation de la créatine mise au contact du tissu rénal et prétend avoir observé une production d'urée, ce que contestent Voit et Gscheidlen.

Enfin, on a pratiqué l'extirpation des reins sur divers animaux, et l'on a trouvé qu'à la suite de cette opération, le tissu musculaire s'est enrichi en créatine, tandis que le sang ne contient qu'une minime proportion d'urée; au contraire, après la ligature des uretères qui laisse fonctionner les reins, l'urée s'accumulerait dans le sang, alors que le tissu musculaire ne contiendrait pas plus de créatine qu'à l'état normal.

Les auteurs de ces expériences, Munck, Oppler (2), Perls (3) et Zalesky (4) interprètent ce résultat comme une preuve de la transformation de la créatine en urée au sein même du tissu rénal. Cette théorie est contredite aussi bien par Meissner qui a trouvé des quantités notables d'urée dans le sang d'animaux néphrotomisés, que par Voit qui, après avoir confirmé les résultats de Meissner, a, de plus, toujours trouvé, après la ligature des uretères, les mêmes proportions qu'à l'état normal, d'urée dans le sang et de créatine dans les muscles.

Si cette transformation partielle de la créatine en urée s'effectuait, ce ne serait guère qu'en vertu de la réaction de dédoublement de cette substance, par hydratation, en urée et sarkosine. Or, nous avons dit que l'on n'a pas trouvé de sarkosine dans le suc musculaire; mais elle pourrait se transformer, aussitôt formée, en acide lactique et en ammoniaque, celle-ci devant servir à la production d'une nouvelle quantité d'urée qui proviendrait de la déshydratation du carbonate ammonique.

(1) Szubottin, *Zeitsch. f. ration. Med.*, 3e R., t, XXVIII, p. 114.
(2) Oppler, *Arch. f. path. Anat.*, t. XXI, p. 260.
(3) Perls, *Kœnigsb. med. Jahresb.*, t. IV, p. 56.
(4) Zalesky, *Untersuch. ü. d. urœm. Process.*, Tubingen, 1865.

BASES CRÉATINIQUES DE GAUTIER (1).

A Gautier a découvert, dans la chair musculaire et dans l'extrait de viande, des leucomaïnes qu'il rattache à la créatine qu'elles accompagnent ; ce sont la *crusocréatinine* $C^5H^8Az^4O$, la *xanthocréatinine* $C^5H^{10}Az^4O$, l'*amphicréatine* $C^9H^{19}Az^7O^4$, etc.

Préparation. — L'extrait de viande est épuisé par l'alcool à 95° et la solution alcoolique additionnée d'éther, puis abandonnée au frais ; il se forme lentement un précipité cristallin qu'on essore et qui est constitué par un mélange des trois bases précédentes ; on arrive à les séparer par cristallisation fractionnée de leur solution aqueuse, l'amphicréatine se déposant la première, suivie de la crusocréatine ; la xanthocréatinine, la plus abondante de ces bases dans la viande, après la créatine, est la plus soluble et reste dans les eaux mères des deux précédentes.

Crusocréatinine.

$C^5H^8Az^4O$.

Cette base cristallise en belles lamelles orthorhombiques, jaunes, à saveur légèrement amère ; elle bleuit faiblement le tournesol.

Elle précipite l'alumine des solutions d'alun, se combine à l'acide chlorhydrique pour former un chlorhydrate défini, soluble et non déliquescent, qui donne, avec le chlorure de platine, un chloroplatinate soluble, peu altérable.

Le chlorhydrate en solution un peu concentrée se combine avec le chlorure de zinc, sous la forme d'un précipité grenu qui se redissout à chaud et cristallise par le refroidissement. La solution du sel est précipitée en jaune par le phosphomolybdate de soude, mais ne donne rien avec le chloromercurate de potassium, l'iodure de potassium iodé, l'acétate de cuivre.

La crusocréatinine possède toutes les propriétés de la créatinine dont elle ne diffère que par les éléments de l'acide cyanhydrique en plus, comme le montre la formule de constitution :

$$AzH = C\begin{cases} AzH - C(AzH) - CO \\ \qquad\qquad\qquad\quad\;\, | \\ Az(CH^3) \quad - \quad CH^2 \end{cases}$$

Xanthocréatinine.

$C^5H^{10}Az^4O$.

Cristaux minces, pailletés, brillants et micacés, de couleur jaune soufre ; saveur légèrement amère. A chaud, odeur qui rappelle l'acétamide ou celle du rôti ; puis décomposition avec dégagement d'ammoniaque et de méthylamine.

(1) A. Gautier, *Bull. Soc. Chim.*, t. XLVIII, p. 6, et *Chimie biol.*, 1892, p. 251 et suivantes.

La xanthocréatinine est soluble dans l'eau froide et dans l'alcool bouillant à 99°, d'où elle cristallise par le refroidissement.

La réaction de sa solution aqueuse est amphotère; elle bleuit légèrement le papier rouge et rougit le papier bleu.

Elle se combine aux acides; l'acide azotique et l'acide oxalique forment des sels solubles; le chlorhydrate, également soluble, cristallise en barbes de plumes enchevêtrées, et donne un chloroplatinate très soluble.

La xanthocréatinine se rapproche de la créatinine par l'action du chlorure de zinc qui la précipite; le précipité se dissout à chaud et cristallise par le refroidissement en aiguilles blanc jaunâtre, entre-croisées ou groupées en étoiles.

Cette base, légèrement toxique, provoque à dose un peu élevée de l'abattement, de la somnolence, la défécation et des vomissements répétés.

Amphicréatine.

$C^9H^{19}Az^7O^4$.

Cristaux prismatiques brillants, à faces légèrement courbes, peu solubles dans l'eau; c'est une base faible qui forme un chlorhydrate cristallisé non déliquescent, un chloroplatinate soluble cristallisé en tables losangiques, et un chloroaurate très soluble.

Très voisine, par ses réactions, de la créatine, l'amphicréatine pourra peut-être, suppose l'auteur, se dédoubler en

$$C^4H^9Az^3O^2 \text{ créatine, et } C^5H^{10}Az^4O^2.$$

Le composé $C^5H^{10}Az^4O^2$ serait, à la créatine, ce que la crusocréatinine est à la créatinine.

Bases $C^{11}H^{24}Az^{10}O^5$ et $C^{12}H^{25}Az^{11}O^5$.

Ces deux nouveaux corps, à fonction légèrement basique, voisins de la créatinine par leurs caractères, forment encore des sels bien cristallisés.

Ils ont été extraits par A. Gautier : le premier, des eaux mères de la xanthocréatinine; le second, de celles de la crusocréatinine. Ils diffèrent l'un de l'autre, par les éléments de l'acide cyanhydrique, et sont également entre eux comme la crusocréatinine est à la créatinine.

XANTHINE.

$$C^5H^4Az^4O^2 = O{=}C\begin{cases} AzH-C-AzH \\ \quad\quad\;\; \| \\ \quad\quad\;\; C \\ \quad\quad\;\; \| \\ AzH-C-AzH \end{cases}CO$$

Découverte par Marcet (1) dans un calcul urinaire (1823), puis retrouvé par Scherer dans l'urine, cette base faible est très répandue dans l'organisme et se trouve en particulier dans le tissu musculaire des mammifères et des poissons (0,025 à 0,156 p. 100), à côté de l'hypoxanthine. On la trouve encore dans le

(1) Marcet, *Essai sur l'hist. chim. des calculs*, trad. franç., 1823, p. 96.

guano et les urines humaines, surtout après des bains sulfureux; le sang de cheval en contient 2,5 p. 1000.

Préparation. — La xanthine se trouve associée à l'inosite dans le précipité formé dans l'extrait aqueux de la viande (p. 476) après addition de sous-acétate de plomb, et mélangée à de l'hypoxanthine, à de la créatine et de la créatinine dans le précipité mercuriel.

Le précipité plombique, mis en suspension dans l'eau chaude, est décomposé par un courant d'hydrogène sulfuré; le liquide, filtré à chaud et évaporé au bain-marie, donne d'abord un dépôt de *xanthine* en croûtes et en boules, puis ensuite une cristallisation d'*inosite* (Stœdeler).

Le précipité mercuriel, traité de la même façon, donne une solution aqueuse dont l'évaporation laisse se déposer un mélange de *xanthine* avec un peu d'*hypoxanthine*. L'eau mère, évaporée avec de l'acide chlorhydrique, donne un résidu cristallin qui cède à l'alcool absolu du chlorhydrate de créatinine, tandis que la partie insoluble est formée presque uniquement d'*hypoxanthine* (Stœdeler).

Le mélange de xanthine et d'hypoxanthine, traité par de l'acide chlorhydrique étendu, cède au dissolvant la sarcine, tandis que la xanthine reste insoluble (Scherer).

Propriétés. — La xanthine est constituée par une poudre blanche, amorphe, insoluble dans l'eau froide (14.500 parties), presque insoluble dans l'eau bouillante (1.156 parties), insoluble dans l'alcool et l'éther, soluble dans l'ammoniaque chaude et les alcalis. Ces dernières solutions sont précipitées par les acides, même par l'acide carbonique, avec lesquels elles forment des sels cristallisables dont on connaît les combinaisons sulfurique, nitrique et chlorhydrique.

Le *sulfate* de xanthine cristallise en écailles décomposables par l'eau; le *nitrate* forme des mamelons jaunes; le *chlorhydrate* de xanthine forme des aiguilles fines ou des plaques hexagonales qui répondent à la formule $C^5H^4Az^4O^2,HCl$; il se combine au chlorure de platine pour donner un sel double soluble, cristallisé en prismes jaunes.

La xanthine résiste à une température de 156°; elle est décomposée au delà, avec production de carbonate et de cyanhydrate d'ammonium; ce résultat explique la synthèse de la xanthine réalisée par A. Gautier (1) en partant de l'acide cyanhydrique que l'auteur traite par de l'eau et un excès d'acide acétique, à la température de 145° :

$$\underset{\text{Ac. cyanhydrique.}}{11\,CAzH} + 4H^2O = \underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2} + \underset{\text{Méthylxanthine.}}{C^6H^6Az^4O^2} + 3\,AzH^3.$$

Traitée par l'hydrogène naissant, la xanthine se transforme en sarcine ou hypoxanthine; chauffée avec un excès d'acide chlorhydrique, elle se décompose en glycocolle, ammoniaque et acide formique.

La solution ammoniacale de xanthine, traitée par le nitrate d'argent, donne un précipité cristallin de xanthine argentique :

$$C^5H^2Az^4O^2Ag^2,\ H^2O.$$

Ce composé se réduit à l'ébullition.

(1) A. Gautier, *Compt. rend.*, t. XCVIII, 1884.

Il en est de même avec les sels de plomb et de cuivre qui donnent les combinaisons correspondantes :

$$C^5H^2Az^4O^2Pb \quad \text{et} \quad C^5H^6Az^4O^2Cu.$$

La solution azotique de xanthine, évaporée, laisse un résidu jaune, qui devient jaune citron par l'ammoniaque, orange au contact de la potasse caustique et vire au rouge violet sous l'influence de la chaleur. Cette réaction, commune à la xanthine, à la sarcine et à la guanine, les distingue de l'acide urique.

La solution de xanthine dans l'acide nitrique étendu de 1/2 volume d'eau, évaporée, laisse un résidu qui, traité par une quantité suffisante de potasse pour le redissoudre, puis desséché de nouveau avec précaution, donne finalement une masse dont la coloration bleu indigo passe, à l'air humide, successivement au pourpre, au rouge et enfin au jaune.

La solution alcaline de xanthine, traitée par le chlorure de chaux, donne des grains vert foncé qui brunissent rapidement.

Traitée par le mélange oxydant de chlorate de potassium et d'acide chlorhydrique, la xanthine se dédouble en urée et alloxane qui, dans des conditions analogues, sont les produits de décomposition de l'acide urique.

Présence dans l'organisme, mode de production. — Outre sa présence dans le tissu musculaire, où on la trouve en proportion assez sensible (2,5 p. 1000 dans la viande de cheval), la xanthine existe, généralement associée à la sarcine ou à la guanine, dans un grand nombre de glandes, en particulier le pancréas, la rate, le foie, le thymus, les reins, les glandes salivaires, la glande thyroïde. Elle paraît être l'un des produits de la décomposition des nucléines (Kossel).

On a obtenu de la xanthine mélangée à de l'hypoxanthine en réduisant l'acide urique $C^5H^4Az^4O^3$, par l'eau et l'amalgame de sodium (Rheineck).

Enfin, Strecker a pu convertir la guanine $C^5H^5Az^5O$ en xanthine, au moyen d'un mélange oxydant d'acide azotique et de nitrite de potassium ; la formule suivante rend compte de la réaction :

$$\underset{\text{Guanine.}}{2C^5H^5Az^5O} + O^3 = \underset{\text{Xanthine.}}{2C^5H^4Az^4O^2} + H^2O + Az^2.$$

Nous étudierons l'origine et le rôle physiologique de la xanthine avec celui de l'hypoxanthine qui, comme elle, se rattache immédiatement à l'acide urique.

HYPOXANTHINE OU SARCINE.

```
                    AzH—C—AzH
                   /    |    \
C⁵H⁴Az⁴O = CH           C      CO.
                   \\   |    /
                    Az — C—AzH
```

Découverte par Scherer (1) dans la rate et le cœur, puis, dans la chair musculaire, par Strecker qui lui donna le nom de *sarcine*, l'hypoxanthine accompagne généralement la xanthine dans l'économie animale, et l'on a vu précédemment la manière d'extraire ces deux corps du sérum musculaire et de les séparer.

(1) Scherer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. LXXIII, p. 328, 1850.

Préparation. — On peut préparer la sarcine en partant des eaux mères du précipité fourni par le sous-acétate de plomb dont on élimine l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré. On concentre le liquide filtré, on l'additionne d'ammoniaque, puis on précipite par l'azotate d'argent ammoniacal. Le précipité, lavé à l'eau ammoniacale, est redissout à chaud dans le moins possible d'acide azotique de densité 1,1, d'où se dépose, par refroidissement, une combinaison argentique cristalline et incolore, qui a pour formule $C^5H^4Az^4O, AzO^3Ag$. L'eau mère, additionnée d'ammoniaque, laisse déposer de l'hypoxanthine argentique; le sel double lui-même, traité par le nitrate d'argent ammoniacal, donne un dépôt d'hypoxanthine argentique. Ces dépôts, lavés à l'ammoniaque, sont encore décomposés par l'hydrogène sulfuré; la sarcine mise en liberté, se redissout à chaud et cristallise par évaporation de la solution aqueuse (Neubauer).

On pourrait encore faire bouillir les eaux mères du précipité plombique avec de l'acétate de cuivre pour déterminer la production d'un précipité floconneux brun, combinaison de sarcine et d'oxyde de cuivre qu'on lave et décompose par l'acide sulfhydrique; le liquide, filtré chaud et évaporé, abandonne des cristaux d'hypoxanthine (Strecker).

Propriétés. — La sarcine forme des cristaux microscopiques incolores, solubles dans 300 parties d'eau froide, dans 78 parties d'eau bouillante et dans 900 d'alcool bouillant. Ces solutions sont neutres au tournesol.

L'hypoxanthine se dissout dans les acides minéraux et les alcalis étendus, plus facilement que dans l'eau. L'acide acétique et l'acide carbonique la précipitent des solutions alcalines.

Sous l'influence de la chaleur, elle ne se décompose qu'au delà de 150°, en dégageant de l'acide cyanhydrique et donnant un sublimé blanc.

Comme la xanthine, elle forme, avec les acides minéraux, des combinaisons cristallines dont on connaît encore celles qui dérivent des acides chlorhydrique, sulfurique et nitrique.

Le chlorhydrate d'hypoxanthine $C^5H^4Az^4O, HCl, H^2O$, forme des cristaux et des aiguilles nacrés dont la solution, traitée par le chlorure de platine, donne un précipité jaune cristallin de chloroplatinate $(C^5H^4Az^4O, HCl)^2, PtCl^4$, soluble dans l'eau chaude, peu soluble à froid.

On connaît une combinaison cristalline de sarcine avec la baryte qui répond à la formule $C^5H^4Az^4O, BaO^2H^2$.

Les solutions d'hypoxanthine sont précipitées par l'acétate de cuivre, le nitrate mercurique et l'azotate d'argent. Avec ce dernier, on obtient une combinaison $C^5H^4Az^4O, AzO^3Ag$ qui se dissout dans l'acide azotique chaud et cristallise par le refroidissement.

Avec l'azotate d'argent ammoniacal, l'hypoxanthine donne un précipité gélatineux qui contient $C^5H^4Az^4O, Ag^2O$, et qui n'est pas réduit à l'ébullition.

L'hypoxanthine n'est pas précipitée par la solution ammoniacale de sous-acétate de plomb, ce qui permet de la séparer de la xanthine.

L'acide azotique convertit l'hypoxanthine en xanthine (Strecker) et en un dérivé nitré qui prend forcément naissance quand on redissout la combinaison argentique de sarcine dans l'acide azotique; ce dérivé régénère de la xanthine quand on le réduit par un mélange de potasse et de sulfate ferreux.

Kossel (1) et Fischer (2) ont contesté cette transformation en xanthine, et affirmé qu'elle ne s'effectue qu'au contact du permanganate de potassium.

La sarcine, traitée par l'eau de chlore et une trace d'acide nitrique, puis évaporée à siccité après cessation de tout dégagement d'azote, donne un résidu que les vapeurs d'ammoniaque colorent en rose foncé.

Présence dans l'organisme, modes de production. — Outre sa présence dans le tissu musculaire, dans les glandes diverses, dans le sang et dans l'urine, où elle est toujours associée à la xanthine, la sarcine prend naissance, en même temps que la xanthine et la guanine, quand on abandonne à elle-même, à 35°, de la levure de bière au contact de l'eau (Schützenberger) (3); elle se produit encore avec un peu de xanthine, aux dépens de la fibrine, pendant sa digestion pancréatique et pendant sa putréfaction (Salomon, 1879) (4).

Kossel (5) a obtenu la sarcine en dédoublant les nucléines récemment préparées du pus et des globules rouges de sang d'oie, par l'ébullition prolongée avec l'eau (1881); elle accompagne d'ailleurs l'*adénine* et la *guanine* dans les tissus organisés, partout où il y a des nucléines, dans le règne végétal : jeunes pousses, semences de poivre noir, son de froment; dans le règne animal : foie, rein, rate, thymus, cœur, globules blancs, muscle, cerveau, etc. (Kossel).

On peut encore la préparer par l'oxydation de la carnine $C^7H^8Az^4O^3$ au moyen de l'eau de chlore ou de l'acide azotique (Weidel).

Origine physiologique, rôle, élimination de la xanthine et de la sarcine. — Les produits de désassimilation de nature azotée de l'organisme ont pour voie d'élimination essentielle l'urine, dont l'élément prédominant est l'urée; mais à côté de ce corps, on trouve aussi, dans l'urine, de l'acide urique et des quantités plus faibles de xanthine et d'hypoxanthine.

Ces trois composés ont entre eux les relations les plus étroites, ainsi qu'en témoigne d'abord leurs formules brutes :

Hypoxanthine	$C^5H^4Az^4O$
Xanthine	$C^5H^4Az^4O^2$
Acide urique	$C^5H^4Az^4O^3$

qui semblent indiquer que ces corps correspondent aux diverses étapes d'une oxydation progressive.

L'expérience directe démontre d'ailleurs que l'hypoxanthine est transformée facilement par les oxydants en xanthine; de même, l'ingestion d'hypoxanthine chez les oiseaux est suivie d'une augmentation correspondante de l'acide urique dans les excrétions (V. Mach) (6); et si l'on n'a pu encore faire passer la xanthine à l'état d'acide urique par une réaction de même ordre, du moins a-t-on obtenu un

(1) Kossel, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VI, p. 428, 1882.

(2) Fischer, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, t. XVII, p. 328, 1884.

(3) Schützenberger, *Bull. Soc. Chim.*, t. XXI, p. 204.

(4) Salomon, *Ber. d. deutsch. ch. Gesellsch.*, t. II, 1878, p. 574; t. XII, 1879, p. 95; t. XIII, 1880; *Arch. f. Physiol.*, 1881.

(5) Kossel, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. V, 1881, p. 152 et 267; t. VI, 1882, p. 422; t. VII, 1882, p. 57.

(6) V. Mach, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXIII, p. 148-149, 1887.

mélange de xanthine et d'hypoxanthine en réduisant l'acide urique par l'hydrogène naissant (Strecker).

En outre, nous avons vu que l'oxydation énergique de la xanthine aboutit aux mêmes produits que ceux que donne l'acide urique dans des conditions analogues, l'urée et l'alloxane :

$$\underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2} + O^2 + H^2O = \underset{\text{Urée.}}{CH^4Az^2O} + \underset{\text{Alloxane.}}{C^4H^2Az^2O^4}$$

$$\underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + O + H^2O = \underset{\text{Urée.}}{CH^4Az^2O} + \underset{\text{Alloxane.}}{C^4H^2Az^2O^4}$$

et, d'autre part, l'acide chlorhydrique fumant transforme également la xanthine et l'acide urique en glycocolle.

Le premier de ces trois composés, l'hypoxanthine, peut donc être considéré comme un produit de la métamorphose régressive des composés azotés de l'économie; de là sa dissémination dans les tissus et organes les plus divers et sa production hors de l'organisme dans les conditions que nous avons indiquées.

En se basant sur la production de la sarcine dans le dédoublement de la nucléine (1) par l'eau bouillante, Kossel prétend qu'elle ne se forme pas dans l'organisme aux dépens des matières albuminoïdes, comme sembleraient le prouver les expériences de Salomon, mais qu'elle provient toujours des nucléines ; il attribue à des albumines impures, contenant de la nucléine, les résultats obtenus par Salomon et par d'autres chimistes.

PSEUDOXANTHINE.

$$C^4H^5Az^5O = CO\left\langle\begin{matrix} AzH-C-AzH \\ \| \\ AzH-C-AzH \end{matrix}\right\rangle C = AzH.$$

Découverte en 1882 par A. Gautier (2) dans le tissu musculaire, cette nouvelle base se prépare par le procédé suivant :

L'extrait de viande épuisé par l'alcool à 95° centésimaux donne une solution qu'on évapore; le résidu est repris par l'alcool fort, et la nouvelle solution additionnée d'éther qui précipite diverses leucomaïnes. Les eaux mères de ces cristaux, bouillies avec de l'acétate de cuivre, donnent un précipité qu'on lave et décompose par l'hydrogène sulfuré à chaud. Le liquide filtré bouillant laisse déposer une poudre jaune clair, formée de grains microscopiques hérissés de pointes comme des châtaignes.

La pseudoxanthine est une poudre jaune, cristalline, très peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude, facilement soluble dans l'acide chlorhydrique et dans les liqueurs alcalines.

La solution chlorhydrique donne, par évaporation, des cristaux en forme de pierres à aiguiser, à faces courbes et en prismes ramassés groupés en étoiles.

La solution aqueuse donne à froid, par le chlorure de mercure, un précipité très soluble dans l'acide chlorhydrique, et, par le nitrate d'argent, un précipité

(1) Voir à ce sujet : *Nucléine, Tissu nerveux*, p. 559.

(2) A. Gautier, *Chimie organique*, 1892, p. 240.

gélatineux ; elle ne donne rien avec l'acétate neutre de plomb, mais précipite par l'acétate ammoniacal.

Soumise à l'action successive de l'acide nitrique chaud, puis de la potasse diluée, elle donne une belle coloration orangée.

En résumé, la pseudoxanthine possède la plupart des propriétés physiques et chimiques de la xanthine avec laquelle on l'a souvent confondue.

CARNINE.

$C^7H^8Az^4O^3, H^2O$.

Ce corps, très voisin de la sarcine dont elle représente le second homologue supérieur $C^5H^3(C^2H^5)Az^2O$, a été découvert par Weidel (1) dans l'extrait de viande américain qui en renferme 1 p. 100 environ.

Préparation. — L'extrait de viande, dissout dans l'eau, est traité par de l'eau de baryte sans excès ; le liquide filtré est additionné de sous-acétate de plomb qui détermine la formation d'un second précipité qu'on recueille sur filtre et épuise par l'eau bouillante pour dissoudre la combinaison de carnine et d'oxyde de plomb. On fait passer dans la solution un courant de gaz sulfhydrique pour éliminer le plomb, on filtre et on concentre le liquide ; il se forme des grumeaux colorés qu'on traite par le nitrate d'argent qui précipite un mélange d'une combinaison de carnine, d'oxyde d'argent et de chlorure d'argent ; on enlève ce dernier par un lavage à l'eau ammoniacale, puis à l'eau, et l'on décompose le résidu, mis en suspension dans l'eau, par le gaz sulfhydrique. Le liquide filtré, décoloré par le noir animal, est concentré. Par le refroidissement, la carnine se dépose sous la forme de grains cristallins qui, par la dessiccation, prennent l'aspect de la craie.

Propriétés. — La carnine se présente sous l'aspect d'une masse blanche crayeuse, qui présente au microscope des lamelles cristallines incolores qui perdent leur eau de cristallisation à 100°. Peu soluble dans l'eau froide, elle se dissout facilement dans l'eau bouillante, mieux que la sarcine et la xanthine. Elle est insoluble dans l'alcool et l'éther. Sa saveur, d'abord nulle, devient amère. Elle est neutre au tournesol.

La solution aqueuse chaude n'est pas précipitée par la baryte, mais par l'acétate basique de plomb et le nitrate d'argent ; le précipité plombique se dissout dans l'eau bouillante et dans l'acétate neutre de plomb. La combinaison argentique insoluble de carnine répond, d'après Weidel, à la formule $(C^7H^7AgAz^4O)^2, AzO^3Ag$; inaltérable à la lumière, elle ne se dissout ni dans l'ammoniaque ni dans l'acide nitrique.

Elle forme avec l'acide chlorhydrique une combinaison cristalline peu soluble à froid, que le chlorure de platine précipite à l'état de poudre cristalline jaune d'or qui représente $C^7H^8Az^4O, HCl, PtCl^4$.

Les oxydants, eau de brome, acide azotique, la transforment en sarcine, sous la forme de bromhydrate ou d'azotate.

(1) Weidel, *Zeitsch. f. analyt. Chem.*, t. VI, p. 490 ; et *Ann. Chem. u. Pharm.*, t. CLVIII, p. 353.

La carnine donne, avec l'acide azotique et les alcalis, la même réaction de coloration de l'hypoxanthine.

Présence dans l'organisme, rôle physiologique. — La carnine se trouve dans l'extrait de viande et dans l'extrait de levure digérée, à côté de la xanthine, de l'hypoxanthine et de la guanine (Schützenberger) (1).

Sa formule, qui en fait le second homologue supérieur de la sarcine, et sa facile transformation en cette substance, sous l'influence des oxydants, permet de la ranger à côté de l'hypoxanthine comme produit de désassimilation imparfaitement oxydé des matières azotées de l'organisme.

Préexiste-t-elle d'ailleurs dans le suc frais du muscle, d'où on ne l'a pas encore retirée, ou prend-t-elle naissance pendant la fabrication de l'extrait de viande, aux dépens d'un des principes constitutifs de cet extrait ? La question n'est pas résolue et ne permet, en l'état, que des hypothèses sur le rôle physiologique de la carnine.

GUANINE.

$C^5H^5Az^5O$.

La guanine est un produit excrémentitiel que l'on trouve en proportion notable dans le guano du Pérou ; elle existe également dans le foie, le pancréas, le poumon, mais non dans l'urine. Barreswill l'a trouvée dans les écailles d'ablettes. Les analyses de Kossel en mentionnent la présence dans le tissu musculaire du bœuf. Elle se rattache à la xanthine, qu'elle accompagne dans la plupart des organes glandulaires et dans les eaux de conservation de la levure de bière, et en laquelle les agents oxydants la transforment facilement.

La guanine paraît encore avoir son origine dans la nucléine (Kossel) (2), et se former aux dépens des noyaux des diverses cellules. Comme la xanthine, elle se rencontrerait partout où les cellules végétales ou animales sont en voie d'active prolifération ; aussi l'a-t-on trouvée, mêlée à l'allantoïne et à la sarcine, dans les jeunes pousses de platane, de vigne, etc.

ADÉNINE.

$C^5H^5Az^5 ; 3 H^2O$.

Origine. — L'adénine, découverte par Kossel (1885) (3), se rattache étroitement aux bases précédentes par sa présence dans tous les tissus animaux ou végétaux qui contiennent de la nucléine et sont aptes à proliférer.

Elle n'existe dans les muscles, à côté de la xanthine, de la sarcine et de la guanine, qu'en proportion si faible que leur ensemble représente à peine un demi-millième de la viande ; on ne l'a pas trouvée dans l'extrait de viande.

On la trouve dans les feuilles de thé, la levure de bière, la rate, le foie, les diverses glandes et particulièrement le pancréas.

(1) Schützenberger, *loc. cit.*

(2) Kossel, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. VII, p. 16, 1882, et t. VIII, p. 404, 1884.

(3) Kossel, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XVIII, p. 79 et 1928, 1885 ; *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 248, 1886, et t. XII, p. 241, 1888.

La nucléine des cellules à noyau, bien que purifiée par son procédé de préparation, en fournit environ 0,5 p. 100 par l'ébullition avec les acides ; Kossel a observé que la nucléine du lait, aussi bien que celle de l'œuf qui n'a pas été couvé, ne donnent ni xanthine ni adénine, ou à peine des traces.

L'adénine se trouve dans l'organisme animal et végétal sous la forme de combinaisons instables avec l'albumine et l'acide phosphorique, combinaisons qui se dissocient au contact des acides étendus et chauds et même spontanément après la mort.

Préparation. — Kossel extrait l'adénine du pancréas de la manière suivante : on broye 75 livres de pancréas avec 200 litres d'eau acidulée par 0,5 volume p. 100 d'acide sulfurique, puis on fait bouillir 3 ou 4 heures. Le liquide décanté et séparé par expression, est saturé par la baryte, filtré, puis évaporé à basse température dans le vide. Le liquide réduit au dixième de son volume est alcalinisé par l'ammoniaque, puis précipité par le nitrate d'argent ammonique et abandonné au repos dans l'obscurité. Le précipité argentique décanté, lavé et desséché sur des plaques poreuses, est redissout dans l'acide nitrique de densité 1,10 additionné d'un peu d'urée pour détruire les dérivés nitreux ; on filtre, puis on laisse cristalliser. Le dépôt d'adénine argentique, mêlé d'un peu d'hypoxanthine et de guanine, est lavé, puis décomposé par l'hydrogène sulfuré sous pression ; le liquide filtré, concentré et traité par l'ammoniaque sans excès, abandonné dans un vase ouvert, laisse déposer l'adénine et la guanine par évaporation de l'ammoniaque. On redissout le précipité dans l'acide chlorhydrique chaud et on laisse refroidir ; le chlorhydrate de guanine moins soluble se dépose le premier ; le sel d'adénine reste dans le liquide filtré tiède et cristallise en dernier. On le décompose par saturation exacte au moyen de l'ammoniaque, et l'on purifie l'adénine par cristallisation à l'état de sulfate. La base est finalement précipitée par l'ammoniaque.

Bruhns (1) retire l'adénine de l'extrait résiduaire de la préparation de la caféine (du thé), qui renferme un mélange d'adénine et d'hypoxanthine ; la solution chlorhydrique de cet extrait, traitée par le picrate de soude, donne un précipité cristallisé en aiguilles jaune clair de picrate d'adénine $C^5H^5Az^5, C^6H^2(AzO^2)^3OH, aq$.

La filtration retient l'hypoxanthine qu'on en extrait facilement en saturant le liquide par l'ammoniaque, traitant par le nitrate d'argent et lavant à l'eau chaude, jusqu'à décoloration, le précipité faiblement coloré qui prend naissance et qui, après dessiccation à 120°, représente l'hypoxanthine argentique

$$2\,C^5H^2Ag^2Az^4O,\ H^2O.$$

Propriétés. — L'adénine cristallise en paillettes nacrées ou plus souvent en longues aiguilles transparentes, qui perdent les 3 molécules d'eau de cristallisation à 110°. A 220°, elle se sublime sans décomposition en aiguilles microscopiques groupées en plumeau qui se décomposent partiellement à 250° en donnant de l'acide cyanhydrique, et complètement à 278°.

L'adénine est peu soluble dans l'eau froide (1 p. 1086), très soluble dans l'eau bouillante, insoluble dans l'éther et le chloroforme, un peu soluble dans l'alcool chaud, plus soluble dans l'acide acétique cristallisable.

(1) Bruhns, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. XIV, p. 533-575, 1890.

C'est une base faible, dont la solution aqueuse est neutre au tournesol; elle se dissout facilement dans les acides minéraux avec lesquels elle forme des sels bien cristallisés, également neutres au papier réactif et stables en présence de l'eau ($C^5H^5Az^5, HCl$, 1/2 aq. et $C^5H^5Az^5, AzO^3H$, 1/2 aq.), les bases alcalines forment des adéninates solubles, d'où la base est reprécipitée par les acides faibles employés sans excès.

La solution alcoolique d'adénine forme, avec le chlorure de zinc, un précipité soluble dans un excès d'ammoniaque et que l'on peut obtenir cristallisé; c'est une combinaison d'adénine et de $ZnCl^2$ analogue à celle que forme la créatinine. Le chlorure de calcium donne aussi un précipité soluble à chaud.

Le nitrate d'argent forme, avec la solution ammoniacale d'adénine, deux combinaisons argentiques; l'une, produite à chaud, répond à la formule $C^5H^4Az^5Ag$; l'autre, à froid, a pour constitution $C^5H^5Az^5, Ag^2O$.

L'adénine ne donne pas de dérivés nitrés; l'acide azoteux la transforme en hypoxanthine (rendement 72 p. 100) :

$$\underset{\text{Adénine.}}{2\,C^5H^5Az^5} + Az^2O^3 = \underset{\text{Hypoxanthine.}}{2\,C^5H^4Az^4O} + 2\,Az^2 + H^2O.$$

Le permanganate de potasse décompose complètement l'adénine.

La potasse fondante la transforme, à 200°, en cyanure de potassium.

Les réducteurs, zinc et acide chlorhydrique par exemple, donnent des produits dont la solution neutre ou alcaline se transforme rapidement, au contact de l'oxygène de l'air, en un corps jaune, puis brun qui se dissout dans les acides concentrés en vert et en brun chatoyant, et ne serait peut-être, d'après Kossel, que l'acide azulmique, polymère de l'acide cyanhydrique. Remarquons à ce propos que la formule de l'adénine $C^5H^5Az^5$ en fait un polymère de ce même acide, ce qui peut expliquer jusqu'à un certain point les réactions précédentes.

Les solutions acides ou alcalines de l'adénine, stables au-dessous de 100°, sont complètement décomposées au-dessus de cette température, avec production d'ammoniaque et d'acide carbonique.

Les sels d'adénine, sulfate, chlorhydrate, nitrate, oxalate, sont bien cristallisés, surtout le premier, et assez solubles dans l'eau. Le chloroplatinate jaune, cristallin, répond à la formule $(C^5H^5Az^5 . HCl)^2, PtCl^4$, et se transforme, par une ébullition prolongée en solution aqueuse concentrée, en une poudre jaune $C^5H^5Az^5, HCl, PtCl^4$.

Le picrate d'adénine est très peu soluble (3.500 p. d'eau froide), surtout en présence d'un excès de picrate de soude en solution saturée; cette propriété a été utilisée par Bruhns pour le dosage de l'adénine.

L'adénine forme, avec l'hypoxanthine, une combinaison qui se sépare de sa solution aqueuse en petites masses nacrées, constituées par des aiguilles microscopiques, que l'on a dû souvent confondre et peser, dans les analyses, avec l'hypoxanthine; c'est d'ailleurs au cours d'une préparation de xanthine et de sarcine que Kossel a découvert cette base, dans le tissu pancréatique.

Les formules suivantes font ressortir les relations de l'adénine avec les bases de groupe de l'hypoxantine :

Adénine.	$C^5H^4Az^4.AzH$.
Hypoxanthine	$C^5H^4Az^4.O$.
Guanine	$C^5H^4Az^4O.AzH$.
Xanthine.	$C^5H^4Az^4O.O$.

Si l'on nomme *adényle* le radical $C^5H^4Az^4$, on voit que l'adénine est une adénylimide, tandis que l'hypoxanthine est un oxyde d'adényle; en outre, l'adénine est à l'hypoxanthine ce qu'est la guanine à la xanthine.

A. Gautier attribue à l'adénine une formule de constitution qui, mise en regard de celles des bases de même groupe et de l'acide urique, montre nettement les relations de tous ces corps entre eux :

```
    AzH – C – AzH                      AzH – C – AzH
   /      ||     \                    /      ||     \
 C        C       C = AzH          CO        C       CO
   \      ||     /                    \      ||     /
    AzH – C – AzH                      AzH – C – AzH
       Adénine.                            Xanthine.

          AzH – C – AzH                   AzH – CO
         /      ||     \                 /       |
AzH = C         C       CO            CO        CO
         \      ||     /                 \       |
          AzH – C – AzH                   AzH – CH – AzH – C = Az.
             Guanine.                          Acide urique.
```

Présence dans l'organisme, rôle physiologique. — Nous avons vu que l'adénine est très répandue dans l'économie animale et végétale, et accompagne presque constamment les bases du même groupe dans les organes glandulaires les plus divers ; elle se trouve aussi dans les ganglions lymphatiques et dans l'urine des leucocythémiques. Sa formation aux dépens de la levure de bière vient encore corroborer l'opinion de Kossel que l'adénine, comme les autres bases du groupe xanthique, prenant naissance partout où l'on trouve en abondance des noyaux cellulaires, est un produit de décomposition des nucléines.

L'adénine n'est pas entièrement transformée dans l'organisme animal ; ainsi Kossel a réussi à en retirer 0gr,14, à l'état de nitrate, de l'urine d'un chien auquel il avait administré 1 gramme de chlorhydrate d'adénine.

TAURINE ET URÉE.

Ce n'est guère que pour mémoire que nous faisons mention ici de ces deux corps, dont le premier se rattache directement aux sels biliaires, et le second appartient spécialement à l'urine.

La *taurine*, $C^2H^7AzSO^3$, est un principe organique sulfuré qui a été trouvé par Limpricht (1), puis par Jacobsen, dans les muscles des jeunes chevaux ; elle existe encore dans la chair de divers poissons, dans les mollusques, par exemple les seiches (Fremy et Valenciennes) (2), dans les reins et le tissu pulmonaire de certains mammifères. On ignore complètement son origine, son rôle physiologique et ses métamorphoses dans l'organisme.

L'*urée*, CH^4Az^2O, existe dans le sang d'où elle est excrétée par l'urine ; sa

(1) Limpricht, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CXXVII, p. 185, et Jacobsen, *id.*, t. CLVII, p. 227.
(2) Fremy et Valenciennes, *Journ. de Chim. et de Pharm.* [3], t. XXVIII, p. 401.

présence dans les muscles, signalée par Picard (1), contestée par de nombreux auteurs, puis confirmée par Demant (2) qui l'a retirée de la viande du cheval, paraît devoir être acceptée aujourd'hui comme un fait acquis ; cependant les difficultés de son extraction sont la preuve qu'elle ne s'y trouve qu'en très minime quantité.

Les physiologistes s'accordent généralement à admettre que l'urée arrive toute formée au rein, et qu'elle prend naissance ailleurs; mais le lieu de production est loin d'être déterminé. Nous pouvons admettre provisoirement, en nous basant sur les résultats des analyses chimiques, que l'urée peut se former en petite quantité dans le tissu musculaire, aussi bien que dans les divers organes, comme le pense Voit.

Gréhant et Quinquaud (3) donnent, comme une preuve de la formation de l'urée dans le tissu musculaire, les résultats suivants de dosages de l'urée qu'ils ont effectués dans l'extrait alcoolique du sang et du muscle, chez les lapins et la raie.

	URÉE POUR 100 CONTENUE DANS	
	les muscles	le sang
Lapin I	0,0982	0,0351
Lapin II	0,1073	0,0378
Raie III	1,96	traces

Ce n'est pas le moment d'insister sur la fonction d'élément de déchet que remplit l'urée.

ACIDE INOSIQUE.

$C^{10}H^{14}Az^{4}O^{11}$.

Découvert par Liebig (4) dans les eaux mères de la créatine préparée en partant de l'extrait de viande, cet acide est encore mal connu. Sa formule n'a pas été établie directement, mais au moyen de l'inosate de baryum obtenu par le procédé suivant.

Préparation. — Les eaux mères barytiques de la créatine du procédé Liebig sont additionnées d'alcool qui détermine la précipitation du reste de la créatine mélangée à des cristaux d'inosate de potassium et de baryum. On dissout les cristaux dans l'eau chaude, on ajoute du chlorure de baryum, et on laisse refroidir; l'inosate de baryum cristallise. On le purifie par de nouvelles cristallisations.

L'inosate de baryum en solution aqueuse, traité par une quantité rigoureusement équivalente d'acide sulfurique étendu, met l'acide inosique en liberté. On filtre et on évapore.

(1) Picard, *Compt. rend.*, 1878, t. LXXXVII, p. 533.
(2) Demant, *Maly's Jahresbericht*, t. X, p. 351.
(3) Gréhant et Quinquaud, *Compt. rend.*, t. CVIII, p. 1092-1093, 1889.
(4) Liebig, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. LXII, p. 325.

Propriétés. — L'acide inosique extrait de son sel barytique forme une masse incristallisable, très soluble dans l'eau, à peine soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Il s'altère par l'ébullition prolongée de sa solution aqueuse.

L'acide inosique possède une odeur agréable de viande rôtie; la saveur de sa solution aqueuse rappelle celle du bouillon.

La solution aqueuse de l'acide inosique rougit le tournesol et sature parfaitement les bases, avec lesquelles il forme des sels bien définis et cristallisables; les sels alcalins sont très solubles, les sels terreux le sont moins (1 p. 400 d'eau, pour le sel de baryum); quant aux sels métalliques, ils sont insolubles.

Présence dans l'organisme. — Ainsi qu'on l'a vu, Liebig a découvert ce corps dans l'extrait de viande. Il ne se trouve qu'en très petite quantité dans le muscle, où rien ne prouve cependant qu'il préexiste du vivant de l'individu.

Sa préparation est assez délicate à cause de son extrême altérabilité sous l'influence de la chaleur; aussi ne doit-on pas dépasser 50 à 60° pendant l'évaporation des liqueurs.

Schlossberger n'a pas trouvé d'acide inosique dans la chair de l'homme, pas plus que Grégory dans la chair du pigeon, de la raie, du cabillaud et dans le muscle cardiaque du bœuf.

D'après Creite, l'acide inosique se rencontrerait chez plusieurs animaux, mais en très petite quantité; cet auteur, donne les chiffres suivants :

Proportion d'acide inosique dans les muscles des diverses espèces (Creite).

ORIGINE DU MUSCLE	QUANTITÉ D'INOSATE DE BARYUM pour 100
Poulet	0,0050
Canard	0,0260
Oie	0,0216
Pigeon	0,0160
Lapin	0,0140
Chat	0,0093

Ces chiffres sont peut-être un peu faibles, car Grégory dit avoir extrait 4 grammes d'inosate de baryum de sept livres de chair de poulet.

Rôle physiologique. — On ne sait rien de l'origine et du rôle physiologique de l'acide inosique; est-ce même un principe défini faisant partie intégrante de l'organisme animal? Cette question n'est pas davantage résolue. Il semble que l'on soit autorisé à admettre cependant que l'acide inosique est un des produits de la métamorphose régressive de la molécule albuminoïde.

ACIDE PROTIQUE.

La chair de certains poissons (harengs et poissons cartilagineux) renferme un principe qui paraît voisin, par ses propriétés, de l'acide inosique, sans lui être cependant identique; ainsi la formule du sel de baryum correspondant serait

$C^{13}H^{17}Az^{5}O^{14}Ba$, pour l'acide provenant du hareng, et $C^{10}H^{14}Az^{4}O^{11}Ba$, pour celui des poissons cartilagineux (Limpricht) (1).

Voici comment Limpricht, qui a découvert l'acide spécial de la chair des poissons auquel il a donné le nom d'*acide protique*, opère pour l'obtenir.

L'extrait aqueux de la viande de poisson, débarrassé d'albumine, puis traité par l'eau de baryte dont on élimine l'excès par l'acide sulfurique, et concentré, donne, par le repos, une cristallisation de créatine.

Les eaux mères de la créatine, acidulées avec précaution par un acide minéral étendu, donnent ensuite un précipité floconneux et blanc qui représente l'acide protique.

Les eaux mères peuvent servir à l'extraction de la taurine, de l'hypoxanthine et de l'acide lactique.

3° COMPOSÉS TERNAIRES DU TISSU MUSCULAIRE.

Les principes ternaires du tissu musculaire sont : l'acide lactique, le glycogène, la dextrine, la glucose, la maltose et l'inosite ; sauf le premier, tous ces composés sont neutres et appartiennent à la famille des hydrates de carbone. L'acide lactique du muscle est différent de l'acide lactique de fermentation, et porte le nom d'acide sarcolactique ou paralactique.

ACIDE SARCOLACTIQUE OU PARALACTIQUE.

$$C^3H^6O^3 = CH^3.CHOH.COOH.$$

L'acide lactique a été retiré de la viande par Berzélius, en 1807 ; cet acide diffère de l'acide de fermentation par le nombre de molécules d'eau de cristallisation et la solubilité de ses sels dans l'eau et l'alcool, bien que sa formule de constitution soit la même. Cette différence s'explique par l'action sur la lumière polarisée de l'acide sarcolactique, celui de fermentation étant inactif.

Notons immédiatement que, d'après Maly, ces deux acides se formeraient simultanément dans la fermentation de la dextrine et des divers sucres, en présence de la muqueuse de l'estomac du porc.

Préparation. — On peut extraire l'acide paralactique soit de la viande fraîche, soit de l'extrait de viande.

Si l'on part de la viande fraîche, on l'épuise comme il a été dit p. 476, et après traitement par la baryte, les sels de plomb et de mercure, les eaux mères finales, débarrassées des métaux par l'hydrogène sulfuré, sont concentrées, additionnées d'acide sulfurique et agitées à plusieurs reprises avec de l'éther qui enlève l'acide lactique. La distillation de la solution éthérée abandonne l'acide lactique sous la forme d'un liquide sirupeux.

Il est préférable de se servir de l'extrait de viande, qui est bien plus riche en acide lactique. On part des eaux mères alcooliques d'où s'est déposé le précipité

(1) Limpricht, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIII, p. 300.

visqueux qui renferme la créatine. Ces eaux mères fortement colorées en brun sont soumises à la distillation pour en retirer l'alcool; le résidu, additionné d'un excès d'acide sulfurique étendu, est encore épuisé par agitation avec de l'éther.

Le produit obtenu par la distillation de la solution éthérée est de l'acide lactique plus ou moins coloré en brun, qu'il faut purifier. Pour ce faire, le sirop redissout dans de l'eau est saturé à chaud par le carbonate de plomb qui fixe l'acide sulfurique entraîné par l'éther; on filtre, et on fait passer dans le liquide un courant d'hydrogène sulfuré pour précipiter le plomb qui s'est dissout. Le liquide filtré à nouveau, porté à l'ébullition, est saturé par de l'oxyde ou du carbonate de zinc qui transforme l'acide lactique en sel de zinc dont on concentre la solution jusqu'à commencement de cristallisation; à ce moment on additionne le liquide de 4 à 5 volumes d'alcool à 90-95°. Il se forme rapidement une abondante bouillie cristalline de paralactate de zinc qu'on essore et qu'on purifie par cristallisation dans l'eau.

Pour en extraire l'acide lactique, on traite la solution aqueuse du sel de zinc par un courant d'hydrogène sulfuré; on sépare par filtration le sulfure de zinc blanc qui est insoluble dans l'acide lactique, et l'on concentre la solution acide soit à chaud, soit dans le vide.

Propriétés. — L'acide paralactique est un liquide sirupeux, très acide, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther; il ne diffère guère de l'acide de fermentation qu'en ce qu'il agit sur la lumière polarisée : pouvoir rotatoire,

$$[\alpha]_D = +\ 3^\circ 5,$$

et que son anhydride, la lactide $C^6H^{10}O^5$, obtenue par l'action de la chaleur en vertu de la réaction :

$$\underset{\text{Acide paralactique.}}{2CH^3.CHOH.COOH} - H^2O = \underset{\text{Paralactide.}}{CH^3.CHOH.CO.O.CO.CHOH.CH^3}$$

dévie à gauche.

La paralactide, redissoute dans l'eau, régénère de l'acide lactique identique cette fois à l'acide de fermentation et inactif (Strecker).

Comme ce dernier, l'acide paralactique forme des sels cristallisables, mais qui se différencient des sels correspondants de l'acide de fermentation par le nombre de molécules d'eau de cristallisation et la solubilité dans les divers dissolvants neutres.

Le *paralactate de chaux* a pour formule $(C^3H^5O^3)^2$, Ca, 4aq., et cristallise en fines aiguilles solubles dans 12,4 parties d'eau froide.

Le *paralactate de zinc* $(C^3H^5O^3)^2Zn$, 3aq., cristallise en gros prismes brillants ou en aiguilles minces, et se dissout dans 17,5 parties d'eau froide et 1.109 parties d'alcool.

Le *paralactate de cuivre* $(C^3H^5O^3)^2Cu$, 3aq. se présente sous la forme de petits grains cristallins, solubles dans l'eau.

La solution des sels de l'acide paralactique se différencie encore de celle des sels de l'acide de fermentation par son action rotatoire gauche, les derniers étant inactifs comme l'acide libre.

Présence dans l'organisme. — L'acide paralactique prédomine, à côté de ses isomères, dans le suc musculaire où il existe soit libre, soit combiné (lactates de soude, de potasse). Il s'y trouve aussi bien à l'état de repos que pendant la contraction ; mais la proportion augmente dans les muscles actifs ou tétanisés expérimentalement, ainsi que dans l'état de rigidité cadavérique. Avec l'inanition, il diminue, sans cependant disparaître complètement.

Werther (1) a montré expérimentalement, sur des grenouilles, que l'acide lactique qui prend naissance dans le muscle, aussi bien dans le tétanos que dans la rigidité cadavérique, est l'acide *para* dont le sel de zinc cristallise avec deux molécules d'eau de cristallisation dont une s'en va par la dessiccation sur l'acide sulfurique.

Cet acide existe dans un grand nombre d'exsudats pathologiques, dans le sang à la suite d'un travail musculaire exagéré (Spiro) (2), et dans l'urine (Werther) (3). On le rencontre également dans l'estomac où il a dû se former, d'après les expériences de Maly (4), dans la fermentation des sucres en présence de la muqueuse gastrique.

État dans l'organisme. — L'acide paralactique qui se trouve dans le sang et dans les liquides d'exsudation à réaction alcaline, y existe forcément à l'état salin, sous la forme de lactates de sodium ou de potassium. Il en est de même de celui qui doit encore se trouver dans le muscle au repos, dont la réaction est devenue alcaline.

Mais dans le muscle en activité, dont la réaction devient acide et dont l'acidité croît avec la durée du travail et le degré de fatigue, du moins jusqu'à une certaine limite, l'acide lactique est libre.

On verra que les recherches d'Astaschewsky et de Warren, d'accord avec celles déjà très anciennes d'expérimentateurs qui ont prétendu que la réaction du muscle au repos, aussi bien qu'en activité, était alcaline ou neutre et ne devient acide qu'à la suite de mouvements exagérés ou après la mort (Dubois-Raymond), les ont conduits à émettre cette opinion que la réaction acide des muscles tétanisés ou en état de rigidité cadavérique n'est pas due à l'acide lactique libre, dont la proportion diminuerait même pendant le passage de l'état de repos au tétanisme.

L'opinion à laquelle se sont arrêtés les auteurs cités est en complet désaccord avec les résultats des recherches de Ranke (5), Heydenhain, Marcuse, etc., qui arrivent à cette conclusion, que nous devons admettre comme la seule exacte, que la contraction musculaire s'accompagne de la formation d'acide lactique dont la quantité, en rapport direct avec le travail produit, donne par suite au muscle sa réaction acide progressivement croissante (Heydenhain, Marcuse) jusqu'à une certaine limite maximum (Ranke).

L'acide paralactique qui accompagne dans l'estomac l'acide de fermentation, se trouve partie à l'état de lactates, partie en liberté.

(1) Werther, *Pflüger's Archiv.*, t. XLVI, p. 63-92, 1889.
(2) Spiro, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. I, p. 3.
(3) Werther, *loc. cit.*
(4) Maly, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CLXXIII, p. 227.
(5) Ranke, *Tétanos, Physiol. Studie*, 1865, p. 142.

Origine et mode de formation. — L'acide paralactique que l'on trouve dans les muscles, dans le sang et dans les liquides parenchymateux des glandes ou ceux d'exsudations pathologiques, doit être envisagé comme un produit de métamorphose régressive de la matière. Cela résulte nettement des faits, au moins pour ce qui est de l'acide du muscle.

Nous voyons, en effet, l'acidité du muscle se manifester pendant le travail, et augmenter à mesure que se prolonge ce travail, jusqu'à un certain maximum résultant d'un équilibre qui s'établit sans doute par suite du passage de l'acide dans le sang veineux.

D'après Janowsky, on trouve jusqu'à dix fois plus d'acide lactique dans le muscle tétanisé que dans le muscle inactif.

C'est principalement au dépens de la matière glycogène du muscle que se forme l'acide lactique; et en effet, on voit la matière glycogène diminuer pendant l'activité musculaire, à mesure qu'augmente la proportion d'acide lactique.

Brücke et S. Weiss ont constaté les premiers que les muscles tétanisés de grenouille renferment moins de glycogène que les muscles au repos (1).

Les expériences plus récentes de Marcuse (1), auxquelles il a déjà été fait allusion, sont absolument démonstratives à cet égard.

L'auteur tétanise les muscles de l'une des cuisses d'une grenouille, tandis que l'autre, maintenue au repos, sert de terme de comparaison; puis il traite séparément les muscles de chaque cuisse par le procédé suivant :

Les muscles broyés sont épuisés par l'eau bouillante, puis par l'eau sous pression, dans une marmite de Papin; les extraits aqueux réunis sont concentrés et précipités par l'alcool à deux reprises.

Le précipité alcoolique sert à la recherche et au dosage du glycogène par les procédés connus.

L'extrait alcoolique est évaporé à sec, et le résidu repris par l'alcool absolu. Les solutions alcooliques, distillées, donnent un nouveau résidu qui est redissout dans l'eau, alcalinisé par l'eau de baryte, puis épuisé par l'éther qui enlève les graisses.

La solution alcaline est acidulée par l'acide chlorhydrique, puis encore agitée avec de l'éther qui entraîne cette fois l'acide lactique.

Le résidu de la solution éthérée évaporée, repris par l'eau, est agité avec du carbonate d'argent qui fixe l'acide chlorhydrique, puis filtré; l'argent dissout est éliminé par un courant d'hydrogène sulfuré; le liquide filtré à nouveau est enfin évaporé pour chasser les acides gras volatils. L'acide lactique qui reste est transformé en lactate de chaux que l'on pèse.

Le tableau qui suit donne les résultats de cinq expériences faites sur des grenouilles, avec la moyenne calculée de ces résultats :

(1) Marcuse, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIX, p. 425-448, 1886.

Dosage de l'acide lactique et du glycogène dans les muscles de grenouille
(Marcuse).

	ACIDE LACTIQUE POUR 100		DIFFÉRENCE	GLYCOGÈNE POUR 100		DIFFÉRENCE
	muscle au repos	muscle tétanisé		muscle au repos	muscle tétanisé	
I.	0,141	0,208	0,067	0,748	0,539	0,209
II.	0,042	0,134	0,092	»	»	»
III.	0,073	0,1222	0,0492	0,749	0,461	0,288
IV	0,055	0,190	0,135	0,589	0,395	0,194
V.	0,038	0,095	0,057	0,542	0,341	0,201
Moyenne. .	0,0398	0,1498	0,080	0,657	0,434	0,223

Les chiffres qui précèdent montrent que le travail du muscle détermine l'augmentation de la quantité d'acide lactique qu'il renferme, comme le développement de la rigidité musculaire; mais, en outre, le glycogène diminue corrélativement à la production de l'acide lactique pendant la période d'activité du muscle, tandis que, dans les muscles rigides, la proportion de glycogène est la même qu'auparavant. Marcuse en conclut que c'est bien le glycogène qui sert à la formation de l'acide lactique pendant le travail.

Berlinerblau (1) a ensuite fait valoir, en faveur de la production de l'acide lactique par le glycogène, le fait expérimental que le muscle fabrique plus d'acide lactique quand on produit la circulation artificielle avec du sang additionné de glucose ou de glycogène qu'avec du sang naturel.

On doit cependant mentionner les résultats auxquels est arrivé Monari (2), et qui l'ont conduit à soutenir que, pendant le travail, l'acide lactique diminue notablement dans le muscle et qu'il ne peut dériver du glycogène ou du sucre dont la proportion baisse sensiblement par suite de l'activité musculaire; voici d'ailleurs ses chiffres :

MUSCLE AU REPOS			MUSCLE FATIGUÉ		
glycogène p. 100	glucose p. 100	ac. lactique p. 100	glycogène p. 100	glucose p. 100	ac. lactique p 100
0,199	0,026	0,195	0,042	0,015	0,087
0,154	0,030	0,163	0,102	0,040	0,081
»	»	»	0,084	0,038	»
0,112	0,036	0,206	0,028	0,012	0,102
0,231	0,032	0,189	0,073	0,012	0,082

L'acide lactique doit encore avoir une autre origine que le glycogène; car si l'expérience démontre nettement sa production par suite d'une transformation

(1) Berlinerblau, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. XXIII, p. 333, 1887.
(2) Monari, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 303, 1889.

de la matière glycogène pendant la contraction musculaire, il n'en est plus de même pour celui qui se forme en quantité pendant l'agonie du muscle, puis pendant la rigidité cadavérique.

Bœhm (1) a démontré en effet que, quand la rigidité cadavérique ne s'accompagne pas de putréfaction, la proportion du glycogène reste constante, tandis que celle de l'acide lactique augmente. Ses expériences sur le chat prouvent que l'établissement de la rigidité cadavérique n'est en rien corrélative de la diminution du glycogène du muscle :

Proportions de glycogène et d'acide lactique contenues dans le muscle frais et dans le muscle rigide (Bœhm).

NUMÉROS DES EXPÉRIENCES	MUSCLE FRAIS		MUSCLE RIGIDE	
	glycogène p. 100	ac. lactique p. 100	glycogène p. 100	ac. lactique p. 100
I	0,28	0,16	0,28	0,44
II.	0,71	0,22	0,71	0,57
III	0,036	0,35	0,041	0,56

Les chiffres relatifs à la troisième expérience, dans laquelle les proportions de glycogène et d'acide lactique ont simultanément augmenté, fournissent une preuve décisive que la production de l'acide lactique est indépendante de la proportion de glycogène.

Cette origine nouvelle de l'acide lactique ne peut plus être imputée à l'inosite, les travaux de Maquenne ayant établi que ce composé n'est pas un hydrate de carbone et appartient à la série aromatique ; on peut la voir sans doute dans le sucre du muscle, et même dans les matières albuminoïdes.

La production d'acide lactique aux dépens des matières albuminoïdes paraît résulter : 1° de la présence constante de cet acide dans le muscle, même dans l'inaction prolongée, et 2° de son passage dans le sang du lapin après une forte tétanisation des muscles (Spiro), et dans l'urine de la grenouille sous l'influence de la tétanisation ou de l'action convulsionnante de la strychnine (Marcuse).

Les matières albuminoïdes donnent, parmi leurs produits de désassimilation, de la créatine dont la proportion augmente considérablement à la suite du travail musculaire ; or l'hydratation de cette créatine s'accompagne de son dédoublement avec formation du terme ultime, l'urée, et de sarkosine qui peut à son tour se décomposer, par fixation d'une nouvelle quantité d'eau, en ammoniaque et acide lactique :

$$\underset{\text{Sarkosine.}}{C^3H^7AzO^2} + H^2O = \underset{\text{Ammoniaque.}}{AzH^3} + \underset{\text{Acide lactique.}}{C^3H^6O^3}.$$

C'est là une conception théorique qui rend compte de la formation d'acide

(1) Bœhm, *Pflüger's Arch.*, t. XLVI, p. 265-266, 1880.

lactique par le dédoublement physiologique de l'albumine, mais que l'expérience n'a pas encore confirmée.

Elle paraît cependant corroborée par le rôle que joue le tissu du poumon et du rein dans la production de l'acide lactique, dont on trouve une quantité sensiblement plus grande dans le sang veineux qui sort de l'organe à la suite de l'injection de sang par l'artère, que dans le liquide injecté; si l'on substitue le sérum privé de tous les globules au sang entier, dans l'expérience précédente, on ne constate plus cette augmentation d'acide lactique, ce qui paraît démontrer la nature vitale, physiologique de la réaction.

Transformation et élimination. — L'acide lactique existe en très petite quantité dans le sang, ainsi que le prouvent les recherches de Gaglio (1).

Dosage de l'acide lactique dans le sang (Gaglio).

ORIGINE DU SANG	ACIDE LACTIQUE POUR 100
Sang de lapin.	0,096
— de chien (après la digestion) . . .	0,017 à 0,035
— — (6 heures après le repas).	0,035 à 0,054
Sérum de sang de chien.	0,096

Il en est de même des excrétions diverses, en particulier de l'urine où, chez l'homme, l'acide lactique n'apparaît en quantité appréciable que dans certains états pathologiques accompagnés d'une diminution dans les oxydations (leucémie), ou à la suite d'un travail musculaire exagéré (Spiro); chez les animaux, on le trouve dans l'urine des individus au repos ou soumis, pendant un temps plus ou moins prolongé, au régime amylacé.

La majeure partie de l'acide lactique disparaît donc, dans l'économie, soit dans les organes où il se forme, soit dans le sang, et en tout cas avec une très grande rapidité. Il est facile de prévoir les transformations qu'il subit; pour cela, il suffit d'examiner avec attention les modifications qu'il éprouve dans le sang et ses conditions d'apparition dans les produits pathologiques. A ce dernier point de vue, on a vu que l'acide lactique n'apparaît dans les urines que quand les combustions internes sont ralenties ou diminuées, et l'expérience directe montre la rapidité de la transformation des lactates en carbonates, dans le torrent circulatoire.

Lehmann (2) a observé que l'ingestion de 15^{gr} de lactate de sodium dans l'estomac est suivie, après treize minutes, de l'apparition des carbonates alcalins dans l'urine qu'ils rendent fortement alcaline; la destruction de l'acide lactique doit être attribuée certainement à une oxydation qui se passe, non pas dans le tube digestif, mais dans le sang ou ailleurs. Lehmann a montré, en effet, que l'injection de quantités variables du même sel, dans la veine jugulaire du chien, déterminait l'alcalinité de l'urine déjà au bout de cinq minutes.

(1) Gaglio, *Arch. f. Physiol.*, 1886.
(2) Lehmann, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXV, p. 1, et t. XXVII, p. 257.

L'acide lactique formé dans l'économie s'oxyde donc, pour se transformer en eau et acide carbonique; et c'est sous cette forme qu'il est éliminé.

Hoppe-Seyler et Spiro (1), se basant sur la présence de l'acide lactique dans le sang d'animaux tétanisés, prétendent que l'acide formé dans le muscle n'est pas détruit dans le muscle lui-même, mais, qu'au lieu d'être directe, cette destruction donne naissance à des termes intermédiaires résultant d'un dédoublement déterminé par un ferment, et qui appartiennent à la famille des acides gras; les formules suivantes rendent compte de cette réaction, dont l'exactitude n'est rien moins que prouvée :

$$\underset{\text{Acide lactique.}}{C^3H^6O^3} + O^2 = \underset{\text{Acide butyrique.}}{C^4H^8O^2} + 2CO^2 + 2H^2O$$

$$C^3H^6O^3 + O = \underset{\text{Acide acétique.}}{C^2H^4O^2} + CO^2 + H^2O.$$

Les expériences de Minkowski semblent démontrer que le foie est l'organe essentiel de la destruction de l'acide lactique; l'extirpation du foie, chez les oies, détermine en effet l'apparition de l'acide lactique dans les urines où il n'existe pas à l'état normal, et dans laquelle il forme presque la moitié des principes fixes, à la suite de l'opération.

Mais Marcuse (2) a pu constater, aussi bien dans l'urine de grenouilles normales que dans celle de grenouilles privées de foie, la présence de l'acide lactique; ses résultats ont été confirmés plus tard par Nebelthau (3), puis par Werther (4), dont voici les chiffres :

ÉTAT DES GRENOUILLES	NOMBRE en expérience	URINE TOTALE recueillie	POIDS de lactate de zinc extrait de l'urine
Sans foie.	44	291cc	0,3833
Avec foie.	20	467cc	0,3379

Le foie ne paraît donc pas jouer un rôle important dans la destruction de l'acide lactique, puisque les variations qui se produisent dans les proportions d'acide éliminées par les urines, avant ou après l'extirpation de la glande, sont très minimes, et rentrent d'ailleurs dans la limite des erreurs possibles.

Rôle physiologique. — L'histoire complète de l'acide lactique, que nous venons de faire, établit aussi nettement son origine qu'elle met en évidence son rôle physiologique. Produit de déchet des éléments du muscle, hydrates de carbone ou matières albuminoïdes, il concourt, par ses transformations ultérieures, à la production de la chaleur et de la force.

C'est à la formation de cet acide dans le travail musculaire que doit être attribuée, on le verra, la sensation de *fatigue* des muscles.

(1) Spiro, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 111.
(2) Marcuse, *Pflüger's Archiv.*, t. XXXIX, p. 425-448, 1886.
(3) Nebelthau, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXV, p. 123-136.
(4) Werther, *Pflüger's Archiv.*, t. XLVI, p. 63-92, 1889.

Brûlé normalement au sein de l'organisme, il n'apparaît qu'exceptionnellement dans les urines; mais à la suite de son ingestion à hautes doses, ou par répétition d'une dose plus faible, il peut agir comme dissolvant sur la matière minérale du système osseux dont il amènerait le ramollissement, surtout chez les herbivores (lapins, Rabuteau).

MATIÈRE GLYCOGÈNE.

$(C^6H^{10}O^5)^2$?

Présence dans l'organisme. — La matière glycogène a été signalée d'abord par Cl. Bernard (1), puis par Nasse (2) dans les muscles parvenus à leur état de complet développement, chez les chiens, les chats, les lapins, les carpes et les grenouilles. Rouget (3), Cl. Bernard et Kühne (4) l'avaient trouvée déjà dans tous les muscles embryonnaires. Etti en a constaté la présence dans l'extrait de viande.

La matière glycogène existe dans presque tous les muscles, aussi bien les muscles lisses (estomac) que les muscles striés; mais on peut n'en retrouver que des traces quand l'activité du muscle augmente considérablement, et elle peut même disparaître complètement, comme dans le cœur, bien que quelques auteurs admettent sa présence dans cet organe.

La proportion de glycogène varie avec les muscles que l'on considère, ainsi qu'il résulte des recherches de Nasse (5).

Proportion de glycogène pour 100, dans les divers muscles (Nasse).

	MUSCLES DU DOS	MUSCLES adducteurs du fémur	QUADRICEPS fémoral	PSOAS ILIAQUE
Chien.	0,83	0,83	0,85	0,57
Chat (à jeun). . .	0,54	0,86	0,54	»
Lapin.	0,87	0,66	0,70	0,64

Le glycogène fait partie intégrante de la substance contractile (Nasse) : aussi existe-t-il dans toutes les cellules en voie de formation tant qu'elles sont douées de mouvement amœboïde. Il augmente de quantité sous l'influence de l'antipyrine.

Le glycogène est très répandu dans l'organisme, mais s'accumule tout spécialement dans les muscles et dans le foie (voir glycogénie du foie); on l'a trouvé dans la rate, les poumons, les reins, les globules blancs (H. Seyler), dans la tunique musculaire de l'estomac du porc (Brücke), dans les testicules du chien après la castration, dans les poumons à la suite d'infiltration purulente, dans le

(1) Cl. Bernard, *Compt. rend.*, t. XLVIII, p. 683, 1859.
(2) Nasse, *Arch. f. d. gesamm. Physiol.*, t. II, p. 97, 1869 et t. XIV, p. 482, 1877.
(3) Rouget, *Journ. de physiol.*, t. II, p. 83, 308, 319.
(4) Cl. Bernard et Kühne, *Journ. de physiol.*, t. II, p. 333.
(5) Nasse, *Pflüger's Archiv.*, t. XXXVII, 1885.

foie, le cerveau et les testicules de diabétiques (Grohe), dans une tumeur papillaire (H. Seyler) (1). On l'a rencontré dans le sang leucémique, l'ovaire de la grenouille, le pus d'abcès provoqués chez le chien, et d'abcès pleuraux chez l'homme (Salomon), dans les productions épithéliales et pathologiques (Schiele). Il est très répandu dans les divers tissus de l'embryon et dans le placenta, mais n'existe pas, d'après Cl. Bernard, dans les séreuses, pas plus que dans les glandes. A mesure que le foie augmente de volume et d'activité, le glycogène diminue considérablement dans les autres organes où il était en forte proportion (50 p. 100 du poumon desséché), de sorte qu'à la naissance on n'en trouve plus en abondance que dans les muscles et le foie.

On a décelé la présence de la matière glycogène, en grande quantité, dans les mollusques et particulièrement dans les moules (Bizio). Elle existe même dans le règne végétal; Errera l'a trouvée dans des champignons ascomycètes du genre des mucorinées, et certains végétaux (genres Lemaina, Linum, Mahonia Solanum) contiennent des substances analogues, dont les solutions opalescentes sont plus ou moins colorées en brun par l'iode (Errera, 1882).

Le glycogène se trouve, dans l'organisme, moins en dissolution que sous la forme de granulations solides que l'iode colore en rouge; la coloration disparaît à chaud et reparaît par le refroidissement (caractère distinctif de la dextrine).

Extraction du glycogène du muscle. — Abeles (2) fait bouillir les muscles dilacérés avec de la potasse caustique, ajoute au produit de l'acide chlorhydrique de façon à ramener la réaction à une légère alcalinité, puis fait bouillir de nouveau pendant vingt à quarante minutes, après addition de chlorure de zinc; on filtre pour séparer le coagulum albumineux, et l'on précipite le glycogène de la liqueur par l'alcool. Il ne se produirait pas de glucose pendant la suite des opérations précédentes.

Etti prépare le glycogène musculaire en partant de l'extrait de viande. L'eau mère de la créatine, étendue d'un peu d'eau et additionnée d'alcool absolu, donne un précipité grisâtre. Ce précipité, desséché, se transforme en une poudre grisâtre, farineuse, qui se gonfle dans l'eau et s'y dissout en donnant une solution visqueuse, opalescente, précipitable par l'acide acétique et colorée en rouge brun par l'iode.

Landwehr (3) a décrit, en 1884, une nouvelle méthode pour l'extraction et le dosage du glycogène dans les divers tissus et organes animaux.

On peut encore utiliser les procédés indiqués par Cl. Bernard et par Brücke pour l'extraction du glycogène du foie, mais ils sont d'une application plus difficile, malgré les modifications indiquées pour le cas particulier par Bœhm (4).

Propriétés. — Les propriétés physiques et chimiques de la matière glycogène ont été décrites (*Chim. organ.*, t. VI, 2e fascicule, *Alcools et phénols*, p. 432 et suiv.). Nous insisterons uniquement sur ses propriétés physiologiques, c'est-à-

(1) Consulter : Langhaus, *Recherches du glycogène dans les tumeurs d'origines diverses ou productions pathologiques*, *Virchow's Archiv.*, p. 120-167, 1890.

(2) Abeles, *Wien. med. Jahrb.*, 1876, et *Œster. med. Jahrb.*, t. IV.

(3) Landwehr, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. VIII, p. 165-174, 1884; voir aussi Külz, *Sur la détermination quantitative du glycogène*, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXII.

(4) Bœhm, *Pflüger's Archiv.*, t. XXIII, p. 51, 1880.

dire sur son mode de production dans l'organisme et sur les transformations qu'il y subit.

Origine, mode de production du glycogène. — La matière glycogène constitue un hydrate de carbone analogue à l'amidon végétal; sa production et son accumulation dans l'organisme animal sont consécutives à l'ingestion des matières amylacées ou sucrées, et à l'absorption des produits de leur digestion.

La vérité de cette proposition résulte de nombreuses expériences physiologiques.

Le glycogène disparaît, bien qu'assez lentement, à la suite de l'inanition; on n'en trouve plus qu'une trace dans le foie de chiens maintenus pendant deux jours sans aliments (Heynsius), et après seize ou vingt et un jours, on n'en trouve plus du tout (Luchsinger) (1).

Il y réapparaît après l'ingestion de certains sucres et aliments, tels que le sucre de canne et de lait, le sucre interverti, la glucose, l'inuline, la lichénine, la glycérine, l'arbutine, la gélatine et les matières albuminoïdes, tandis que la mannite, la quercite, l'inosite et les graisses n'en fournissent point (De Mering.)

Bœhm (2) a vu la proportion du glycogène musculaire, de 0,27 p. 100 qu'elle était, chez le chat à jeun, monter à 0,87 p. 100 pendant la digestion.

Sous l'influence d'une alimentation abondante et prolongée, riche surtout en hydrocarbonés, le glycogène augmente notablement et s'accumule même dans les tissus qui habituellement n'en renferment pas; ainsi, chez la grenouille, on le voit apparaître, dans ces conditions, dans l'épithélium de la muqueuse gastrique, dans les glandes à pepsine, etc. (Barfurth) (3).

Külz (4) a montré, par l'analyse des muscles des cuisses de chiens dont un membre était irrigué artificiellement par un courant de sang défibriné et l'autre par un courant du même sang additionné de glucose, que les muscles irrigués avec le sang sucré renferment plus de glycogène que ceux de l'autre membre; l'augmentation du glycogène ne peut être attribuée, dans les conditions de l'expérience qu'à une néo-formation dans le tissu du muscle aux dépens de l'élément sucre contenu dans le sang injecté.

Il ne paraît donc pas douteux que le glycogène prenne naissance dans le muscle, comme d'ailleurs dans le foie et les divers organes embryonnaires, principalement aux dépens des hydrates de carbone solubles qu'y amène le sang des vaisseaux nutritifs. Chandelon (5) a démontré, d'ailleurs, que la proportion du glycogène diminue dans le muscle après la ligature des artères qui s'y rendent, c'est-à-dire par la suppression de l'apport des éléments nutritifs; il a obtenu, comme moyenne de sept expériences faites sur le lapin :

1° Pour les muscles irrigués	0,069	de glycogène p. 100.
2° — à artère liée.	0,0267	—

(1) Luchsinger, thèse inaugur. sur : *Physiol. u. Pathol. d. Glycogens*, Zurich, 1875; et *Pflüger's Archiv.*, t. XVIII, p. 472, 1878.
(2) Bœhm, *loc. cit.*
(3) Barfurth, *Arch. f. mikr. Anat.*, 1885.
(4) Külz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVII, p. 237-246, 1890.
(5) Chandelon, *Arch. f. Physiol.*, 1876, t. XIII, p. 626.

D'autre part, la quantité de glycogène qui existe dans le sang est trop faible pour qu'on puisse lui attribuer l'origine de celui que l'on trouve dans le tissu musculaire.

Mais l'arrivée des éléments sucrés ne détermine la production du glycogène, dans les muscles (chez les poules), qu'environ douze à seize heures après leur ingestion qui, par contre, est suivie d'une augmentation immédiate du glycogène du foie. Le maximum du glycogène musculaire est atteint vingt à vingt-quatre heures après le repas et reste indépendant de la quantité de sucre ingérée (Hergenhahn) (1).

On verra cependant, quand on étudiera la glycogénie du foie, que la matière glycogène peut se former au sein de l'organisme sans le concours des hydrates de carbone, sous l'influence d'une alimentation exclusive de gélatine et de matières albuminoïdes; Wolfberg (2) a de plus démontré qu'il existe un rapport constant entre l'augmentation de la matière glycogène et celle des matières albuminoïdes de l'alimentation, d'où la possibilité de faire dériver la première du dédoublement des secondes.

En résumé, la formation du glycogène dans les muscles doit être rattachée à une fonction générale du protoplasma cellulaire qui ne s'exerce d'une façon plus intense dans le foie, que parce que cet organe reçoit le premier, utilise et emmagasine les produits de la digestion, mais qui peut se manifester dans les divers éléments de l'organisme sous certaines influences encore mal déterminées (3).

Transformation et élimination. — Le glycogène du tissu musculaire diminue de quantité dans l'inanition, mais ne disparaît cependant complètement qu'au bout d'un temps très long; c'est ainsi que, chez le pigeon et dans les muscles de l'aile du poulet, on en trouve des traces jusqu'à la mort (4).

L'hibernation n'a pas une influence très marquée, bien qu'elle amène une légère diminution; aussi Voit a-t-il pu encore extraire 0,371 p. 100 de glycogène des muscles d'une marmotte, au quatre-vingtième jour du sommeil hivernal.

L'exercice musculaire (5) est, de toutes les causes, la plus efficace pour déterminer la disparition du glycogène; et l'on a vu que, concurremment, la proportion d'acide lactique augmente, ce qui permet d'attribuer la production de l'acide lactique, pendant le travail, à la transformation du glycogène.

L'expérience démontre que la richesse des muscles en matière glycogène varie en raison inverse de l'activité du muscle considéré; aussi voit-on le glycogène s'accumuler dans les ailes du poulet aux muscles inactifs, et disparaître presque totalement des pattes, tandis que l'inverse se manifeste chez le pigeon, et surtout chez la chauve-souris dont les muscles pectoraux fournissent une somme énorme de travail (Grothe).

(1) Hergenhahn, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVII, p. 215-227, 1890.

(2) Wolfberg, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XII, p. 253.

(3) Consulter à ce sujet : Külz, *Le glycogène prend-il naissance aux dépens du muscle? Pflüger's Arch.*, t. XXIV, p. 64, 1880, et Laves, *Sur la richesse du muscle en glycogène après l'extirpation du foie, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm.*, t. XXIII, p. 139-142, 1887.

(4) Consulter à ce sujet : Aldehoff, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXV, p. 137-162, 1889.

(5) Luchsinger, *loc. cit.*

La contraction artificielle déterminée par la tétanisation diminue et peut même faire disparaître complètement le glycogène du muscle; les chiffres suivants représentent les quantités de glycogène extraites par Weiss (1) des muscles des pattes postérieures de trois groupes de grenouilles dont une des pattes seule était tétanisée :

Glycogène des muscles de la grenouille, pour 100 parties (Weiss).

	GROUPE DE		
	6 grenouilles	12 grenouilles	15 grenouilles
Patte inactive.	0,1413	0,262	0,117
Patte tétanisée.	0,107	0,188	0,059

Des variations dans le même sens ont été observées par Demant, après l'injection de curare et de strychnine.

Chandelon (2) a démontré que la proportion de glycogène augmente, dans le muscle, après la section des nerfs qui s'y rendent; l'auteur a trouvé les moyennes suivantes, en traitant les muscles de trois à cinq jours après la section des nerfs, sur des lapins :

	Glycogène p. 100 (moyennes).
Muscles innervés.	0,0612
Muscles énervés.	0,267

Ces chiffres sont éloquents et prouvent nettement l'influence du travail sur la transformation ultérieure du glycogène. Il en est de même des résultats déjà mentionnés de Monari (p. 500) (3), qui prouvent que, dans le muscle fatigué, on ne trouve environ que le tiers de la quantité de glycogène qui existe dans le muscle au repos.

Le glycogène disparaît donc du muscle, transformé, au moins en partie, en acide lactique dont on a déjà étudié le sort ultérieur. Nous disons au moins en partie, car étant donnée la facilité avec laquelle le glycogène se saccharifie, la glucose que l'on trouve dans la viande lui doit aussi certainement son origine (Nasse).

Ces transformations paraissent s'effectuer sous l'influence de certains ferments diastasiques dont on a réussi à isoler au moins l'un, la diastase saccharifiante (Piotrowski, Ellenberger et Hofmeister).

Ce qui paraît donner raison à cette théorie de l'intervention des diastases, ce sont les modifications qui se produisent dans le muscle après la mort, dans certaines circonstances :

1° La matière glycogène disparaît plus ou moins rapidement après la mort, avant

(1) Weiss, *Wiener Akad. Bericht.*, t. LXIV, juli 1871.
(2) Chandelon, *Arch. f. Physiol.*, t. XIII, p. 626, et *Maly's Jahresb.*, t. VI, p. 213, 1876.
(3) Monari, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 303, 1889.

que les premiers indices de la putréfaction se soient manifestés (Hoppe-Seyler) (1); Prausnitz (2) a observé une diminution de 25 à 58 p. 100, en un laps de temps de trente à soixante minutes; mais on doit, dans cette expérience, éviter avec le plus grand soin la décomposition putride qui détermine la disparition très rapide du glycogène, ainsi que l'a démontré Bœhm (3) dont voici les résultats principaux :

Variation du glycogène dans les muscles du chat après la mort (Bœhm).

MUSCLES CONSERVÉS AU FRAIS (rigidité simple)	GLYCOGÈNE p. 100
1° Aussitôt après la mort	0,40
6 heures après	0,39
2° Aussitôt après la mort	0,49
18 heures après	0,49
MUSCLES CONSERVÉS AU CHAUD (rigidité et putréfaction)	**GLYCOGÈNE p. 100**
1° Aussitôt après la mort	0,629
6 heures après	0,393
2° Aussitôt après la mort	0,588
24 heures après	0,425

En observant les précautions convenables, on voit alors le glycogène décroître progressivement dans le muscle frais, mais souvent très lentement, ce que l'on doit attribuer à l'action paralysante du froid sur les diastases.

Les chiffres suivants, empruntés à Külz (4), mettent en évidence cette lente, mais continue décroissance :

		Glycogène p. 100
Grenouille	aussitôt après la mort	0,61
—	24 heures après	0,58
Chien	aussitôt après la mort	0,545
—	20 minutes après	0,492
—	24 heures après	0,315

2° La matière glycogène se maintient longtemps dans les muscles des animaux empoisonnés par l'hydrogène sulfuré (Takacs) (5), qui agit certainement comme antifermentatif;

(1) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 617.
(2) Prausnitz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVI, p. 377-413, 1890.
(3) Bœhm, *loc. cit.*
(4) Külz, *Pflüger's Arch.*, t. XXIV, 1880.
(5) Takacs, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 372.

3° Enfin le même phénomène s'observe dans les muscles injectés d'eau phéniquée (Demant) (1).

Rôle physiologique. — Le glycogène du tissu musculaire doit être envisagé comme une véritable réserve d'aliment hydrocarboné qui, formée pendant le repos et faisant partie intégrante du muscle, est utilisée pendant la période d'activité du muscle (Nasse); malheureusement s'il règne une grande obscurité sur son mode de production, à cause de la diversité des aliments qui peuvent lui donner naissance et parmi lesquels se trouvent les matières albuminoïdes, les procédés suivant lesquels il disparaît sont tout aussi peu connus.

Il paraît démontré que ce glycogène donne, à la fois, de la glucose et de l'acide lactique; mais si la première paraît en résulter par un simple processus d'hydratation provoqué par une diastase, on ne sait rien de la façon dont l'acide lactique prend naissance, bien que l'expérience du laboratoire démontre qu'une solution aqueuse de glycogène, abandonnée pendant six jours au contact de viande hachée et de carbonate de chaux, se transforme en acide paralactique.

La réaction chimique qui se produit dans cette fermentation spéciale répond probablement à la formule :

$$\underset{\text{Glycogène.}}{C^6H^{10}O^5} + \underset{\text{Eau.}}{H^2O} = \underset{\text{Acide lactique.}}{2C^3H^6O^3}.$$

DEXTRINE.

$(C^6H^{10}O^5)^2$?

L'existence de la dextrine dans le muscle a été annoncée par Sanson et Cl. Bernard. Elle a été trouvée en abondance par Scherer et Limpricht (2) dans la viande de cheval; Musculus et de Mering l'ont rencontrée dans le foie, à côté de la glucose et de la maltose. Elle existe encore dans le sang et dans certaines urines diabétiques.

On extrait la dextrine de la viande en concentrant les eaux mères de la créatine qui laissent se déposer des pellicules gélatineuses qu'on purifie par dissolution dans l'eau et précipitation par l'alcool.

D'après Scherer, la viande des jeunes chevaux en renferme une grande proportion; l'auteur a pu retirer 400^{gr} de dextrine de 100^{kg} de viande.

La dextrine du muscle y est apportée par le sang, et provient certainement de celle qui se produit dans l'intestin par la digestion des amylacés; aussi le sang des animaux nourris exclusivement avec de la viande n'en renferme-t-il pas (Poiseuille et Lefort).

Le rôle physiologique de la dextrine du muscle est encore inconnu; il est cependant fort probable qu'elle concourt, avec le glycogène, à la formation de la glucose, et peut-être à celle de l'acide lactique.

GLUCOSE.

$C^6H^{12}O^6$.

Présence dans l'organisme. — La glucose, dextrose, sucre de fruits et de

(1) Demant, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. III, p. 200.
(2) Scherer et Limpricht, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIII, p. 296.

raisins, si répandue dans le règne végétal, existe aussi chez l'homme et les animaux. En dehors de celle qui prend naissance dans le tube digestif par la digestion des amylacés, ou qui existe toute formée dans nos aliments, elle se trouve dans le sang et dans un certain nombre de liquides et de tissus de l'organisme.

On l'a retirée du liquide amniotique et de l'allantoïde des herbivores, de l'urine du fœtus de vache et de mouton, du blanc et du jaune de l'œuf des oiseaux, et, chez l'homme, dans les cas de diabète, de la plupart des sécrétions et excrétions, urines, sueurs, salive, etc... Elle existe dans le tissu musculaire, dans certains organes tels que le thymus, mais surtout le foie.

C'est à Meissner qu'on doit la découverte, dans les muscles, de la glucose, à laquelle il avait donné le nom de sucre musculaire (1).

La glucose est certainement tenue en dissolution dans les tissus et organes qui en renferment.

Extraction de la viande. — L'extrait de viande ou le bouillon, débarrassé d'albumine, est précipité d'abord par l'acétate de plomb, puis par un mélange de sous-acétate de plomb et d'ammoniaque. On recueille le second précipité qu'on lave à l'eau ammoniacale, puis qu'on décompose par l'hydrogène sulfuré après l'avoir délayé dans l'eau. La liqueur séparée du sulfure de plomb est évaporée à sirop, et le résidu, broyé avec du sable, est mis en digestion pendant vingt-quatre heures avec de l'alcool à 90° centésimaux. La solution alcoolique, additionnée d'un peu de potasse en solution alcoolique, laisse cristalliser sur les parois du vase du glucosate de potasse qu'on sépare, redissout dans l'eau et décompose par l'acide sulfurique jusqu'à neutralisation. La solution aqueuse, évaporée et reprise par l'alcool, cède à ce dernier la glucose qui reste après évaporation de l'alcool.

Origine et formation. — La glucose du tube digestif ne pénètre pas directement et en masse dans la circulation générale; elle s'accumule, ainsi qu'on le verra, dans le foie, sous la forme de glycogène qui se transforme ensuite, par un phénomène d'hydratation inverse de celui qui lui a donné naissance, en glucose qui est déversée seulement alors, et en proportion sensiblement constante et continue, dans les veines sus-hépatiques, aussi bien pendant qu'après les actes de la digestion. Ce n'est que quand l'alimentation devient très riche en sucre qu'une partie de la glucose traverse immédiatement le foie et passe dans la circulation générale.

Quoiqu'il en soit de son origine, la glucose qui est contenue dans le sang doit passer par diffusion dans tous les liquides et tissus du corps; c'est là sans doute une des origines du sucre musculaire; mais il peut aussi provenir de la matière glycogène, et être le résultat d'une transformation des tissus.

Ce qui semble donner une apparence de vérité à cette proposition, c'est, d'une part, l'apparition du sucre dans les muscles rendus entièrement exsangues par une injection d'eau dans les vaisseaux, et, en second lieu, la présence de glucose dans la chair des animaux soumis pendant un temps prolongé à un régime exclusivement azoté (Meissner) (2).

(1) Meissner, *Gotting. nachr.*, 1861, n° 15; 1862, n° 20.
(2) Meissner, *loc. cit.*

Transformation et élimination de la glucose du muscle. — La proportion de glucose contenue dans le sang d'un individu sain reste sensiblement constante; même après injection directe dans les veines, elle ne passe pas dans les urines, ce qui prouve qu'elle est oxydée dans le torrent circulatoire ou dans les tissus.

La destruction de la glucose dans le sang doit être très faible, puisque la proportion qu'en renferme ce liquide physiologique reste sensiblement la même dans toute l'étendue du système artériel; c'est dans les tissus que s'effectue la combustion de la majeure partie du sucre, et l'analyse comparative du sang artériel et du sang veineux (artères et veines crurales et jugulaires) montre que cette combustion a lieu surtout dans les capillaires généraux, c'est-à-dire dans les muscles, les centres nerveux et, accessoirement, dans d'autres organes tels que les glandes.

Malheureusement pour cette théorie, l'analyse comparative de la glucose dans les muscles inactifs ou actifs, paralysés ou tétanisés, n'a pas fourni de résultats précis comme pour le glycogène; seuls, Chauveau et Kauffmann (1) ont montré plus récemment (1886), en s'adressant au muscle masséter et aux glandes salivaires du cheval, que la destruction du sucre est plus forte dans les muscles que dans les glandes, plus forte aussi dans la période d'activité que dans le repos.

La question qui se pose maintenant est celle du mode de décomposition de la glucose et de la nature des produits qui en dérivent. Si l'on considère l'oxydabilité si grande de la glucose et du sucre de canne, en dehors même de l'organisme, sous l'influence de l'ozone et de solutions alcalines, avec formation exclusive d'acide carbonique et d'acide formique sans autres produits intermédiaires (Gorup-Besanez), on est conduit à admettre la destruction de la plus grande partie de la glucose du muscle, sur place, avec production d'acide carbonique et d'eau, et dégagement correspondant de chaleur.

Cependant on a admis l'intervention d'un phénomène de fermentation (Bouchardat, Robin et Werdeil, Cl. Bernard) qui paraît très acceptable au vu de l'expérience suivante, due à Bernard :

La lévulose est plus difficilement détruite par les divers ferments que la glucose, bien qu'elle s'oxyde plus vite que la dernière, en présence des alcalis; or, après l'ingestion du sucre de canne qui se dédouble dans l'intestin en parties égales et également absorbables de glucose et de lévulose, l'examen du sang de l'animal, au polarimètre, montre une plus forte proportion de lévulose que de glucose, ce qui concorde bien avec l'hypothèse d'une fermentation qui porterait son action tout d'abord sur la glucose plus sensible à l'action des ferments, et autoriserait à conclure à la destruction de la glucose surtout par fermentation.

Rôle physiologique. — Le rôle de la glucose, comme élément constituant du muscle, est tout à fait secondaire; son rôle principal, là comme dans les divers tissus et les glandes, est de fournir, par sa combustion ou sa destruction, de la chaleur, de la force et par suite du travail, travail musculaire, travail nerveux, etc. C'est un des facteurs les plus importants des manifestations de la vie, aussi bien chez les animaux que dans le règne végétal, et il ne doit pas être considéré comme un simple produit de désassimilation, ainsi que l'ont voulu

(1) Chauveau et Kauffmann, *Compt. rend.*, t. CIII, p. 1061, 1886.

certains physiologistes, Rouget en particulier. Nous aurons d'ailleurs à revenir sur ce sujet quand nous étudierons les phénomènes chimiques de l'activité musculaire.

MALTOSE.

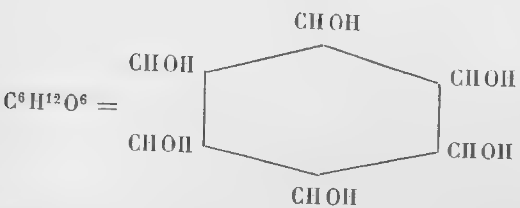
$$C^{12}H^{22}O^{11}, H^2O.$$

On a signalé la présence de la maltose dans les muscles; cette matière sucrée, de la famille des saccharoses, est moins soluble dans l'alcool que la glucose, propriété que Meissner (1) a constatée pour le sucre des muscles et qui viendrait à l'appui de l'existence de la maltose dans la chair musculaire.

On ne sait rien de l'origine et du sort physiologique de cette maltose. Vient-elle de l'alimentation et du produit d'hydratation des amylacés dans l'intestin, ou résulte-t-elle d'une hydratation incomplète et sur place de la matière glycogène du muscle? Ce sont de simples hypothèses.

Quant au rôle physiologique de la maltose, il est certainement le même que celui de la glucose; c'est un aliment calorifique, générateur de force et de travail.

INOSITE.



Les travaux de Maquenne ont démontré que, malgré sa formule brute, qui la rangerait dans les glucoses, l'inosite appartient à la série aromatique et renferme, dans un noyau de benzine C^6, six fois le groupement alcoolique secondaire CHOH, ce qui en fait non un corps à fonction aldéhydique, comme les glucoses vraies, mais un alcool hexatonique tertiaire, hexahydrure d'hexaoxybenzine.

Présence dans l'organisme. — Scherer (2) a retiré l'inosite du cœur de bœuf, et l'a trouvée plus tard dans la viande de chien et de cheval. Elle existe encore dans les reins, le foie, les poumons, le pancréas, la rate, le cerveau, la moelle, le testicule, les capsules surrénales, le sang de bœuf et de veau, et quelquefois dans l'urine, par exemple après l'usage de boissons abondantes (Külz), et dans certains cas de diabète.

L'inosite musculaire est identique à celle que l'on a retirée des feuilles de noyer (Tanret et Villiers).

Extraction. — La viande hachée est délayée dans l'eau et abandonnée 24 heures dans un endroit frais, en remuant fréquemment. Le liquide exprimé est réduit au 10e de son volume au bain-marie. On acidule par une trace d'acide acétique, et l'on sépare par le filtre l'albumine coagulée. La solution est ensuite

(1) Meissner, *Physiol. Chem. de Hoppe-Seyler*, p. 648.
(2) Scherer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. LXXIII, p. 322, 1850.

précipitée par l'acétate de plomb, et le liquide filtré par le sous-acétate de plomb. Ce dernier précipité plombique renferme l'inosite; on le délaye dans l'eau et le décompose par l'hydrogène sulfuré. Le liquide séparé du sulfure de plomb, concentré par évaporation, est mélangé avec de l'alcool fort jusqu'à trouble persistant, puis abandonné au froid. L'inosite se dépose en lamelles cristallines, incolores (Cloetta).

Origine. — Provient-elle de l'alimentation végétale ou prend-elle naissance aux dépens des matières albuminoïdes? ces deux opinions sont plausibles. En effet, on a trouvé l'inosite dans les pois, les haricots verts, le vin, le jus de raisin, les feuilles de chêne, etc.; et comme elle est très répandue dans les organes les plus divers de l'organisme animal, elle peut être un produit de la métamorphose régressive des matières albuminoïdes.

Sa constitution ne permet plus de la rattacher aux hydrates de carbone, dont elle diffère d'ailleurs complètement par ses propriétés. Cependant on l'a quelquefois rencontrée, au lieu de glucose, dans l'urine des animaux après la piqûre du plancher du quatrième ventricule, et Vohl a signalé un cas de diabète inosique chez l'homme.

Transformation, élimination. — Comme l'inosite ne se trouve pas dans les sécrétions normales, et que l'ingestion de fortes doses d'inosite n'est suivie de l'apparition que de très petites quantités de ce corps dans l'urine, il faut que celle qui se trouve disséminée dans notre économie disparaisse, probablement oxydée et transformée en acide carbonique et eau. Donne-t-elle naissance à des termes intermédiaires tels que l'acide lactique ou butyrique? ce que l'on sait, c'est que l'acide lactique existe partout où l'on trouve de l'inosite, mais l'inverse n'a plus lieu.

Il est encore possible qu'elle passe dans les urines à l'état de dérivé sulfoconjugué oxyphénolique.

Le rôle physiologique de l'inosite est absolument inconnu.

GRAISSES DU MUSCLE.

Composition. — Comme dans le tissu adipeux, les graisses du tissu musculaire sont constituées par un mélange des trois principes gras, *trioléine*, *tripalmitine* et *tristéarine*, à côté desquels l'extraction par les dissolvants neutres donne encore de la *lécithine* (1) dans la proportion de 2 à 2,8 p. 1000.

Le procédé d'extraction des corps gras et de la lécithine et leur mode de séparation seront étudiés en détail à propos du tissu nerveux.

Proportion. — Dans les muscles normaux, la proportion de graisse, assez faible, peut varier dans des limites assez étendues, suivant le groupe musculaire considéré et l'état physiologique des muscles.

La proportion de graisse diminue dans le muscle pendant le travail et sous l'influence du tétanisme ou de la faradisation, augmente au contraire dans le

(1) Valenciennes et Fremy avaient constaté la présence de l'acide oléophosphorique dans le muscle, à côté des trois principes gras précédents; voir *J. de Pharm. et de Chim.* [3], t. XXVII, p. 401.

repos ou la paralysie. Voici d'ailleurs les chiffres obtenus par Beaunis (1), dans l'analyse comparative des muscles du lapin chez lequel la section du nerf d'un membre déterminait la paralysie du membre considéré :

Quantités de graisses des muscles actifs et paralysés (Beaunis).

ÉPOQUE DE L'ANALYSE après la section du nerf	GRAISSES DES MUSCLES	
	du côté sain	du côté paralysé
27e jour	0,878	1,015
39e jour	9,300	10,100
122e jour	1,891	151,242

Rôle physiologique. — Cette graisse qui paraît plutôt contenue dans les interstices des fibres musculaires que dans la fibre élémentaire, provient de l'alimentation et joue certainement, dans le muscle, un rôle analogue à celui des hydrocarbonés. Comme eux, c'est un élément générateur de la chaleur et de la force ; comme eux encore, elle disparaît principalement par oxydation, transformée en eau et acide carbonique, sans qu'on sache s'il se forme des produits intermédiaires.

FERMENTS MUSCULAIRES.

Piotrowsky a retiré des muscles du chien et du lapin, en appliquant le procédé de Connheim pour l'extraction de la ptyaline de la salive, une *diastase saccharifiante* tout à fait analogue à la ptyaline, sans action sur les matières albuminoïdes, mais transformant l'amidon en sucre. C'est à cette diastase, retrouvée par Nasse (2), puis par Halliburton (3), extrêmement répandue dans toute l'économie (4), qu'on doit attribuer la transformation de la matière glycogène, dans le tissu musculaire comme dans celui du foie. Son action est assez lente, même à 40° (Halliburton).

Seegen (5) s'est basé sur des expériences qui d'ailleurs n'ont rien de bien démonstratif, pour nier l'existence, dans le muscle, d'un ferment diastasique, et rapporter la saccharification du glycogène à une action propre au tissu musculaire.

Brücke a obtenu, en partant de l'extrait de viande, par son procédé de préparation de la pepsine du suc gastrique, une petite quantité d'un *ferment* qui

(1) Beaunis, *Physiologie*, 3e édition, t. I, p. 96.
(2) Nasse, *Maly's Jahresb.*, t. XII, p. 315, 1882.
(3) Halliburton, *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 228, 1888.
(4) Voir à ce sujet : Ellonberger et Hofmeister, qui ont trouvé un ferment saccharifiant dans divers organes du cheval, *Maly's Jahresb.*, t. XII, p. 501, 1882.
(5) Seegen, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1887, nos 20 et 21.

paraît *voisin de cette pepsine*, puisque, comme elle, elle transforme les albuminoïdes en peptone au contact de l'acide chlorhydrique. Ce résultat est contesté par Gorup-Besanez.

D'après Halliburton (1), le plasma musculaire renferme un *ferment coagulant de la myosine* analogue au ferment de la fibrine de Schmidt, et que l'on peut obtenir en partant du muscle rigide conservé un mois sous l'alcool, desséché par l'acide sulfurique, pulvérisé et épuisé par l'eau froide ou mieux à 45°. Le ferment de la myosine résiste à une température de 80° qui détruit le ferment de la fibrine, mais est détruit à 100°. Ces deux ferments ne peuvent pas se substituer l'un à l'autre.

Enfin il semble que la production d'acide lactique *post mortem*, dans le muscle, doive encore être rattachée à une action fermentative; l'expérience montre en effet que, pour empêcher cette acidification cadavérique de la viande de se produire, il suffit de la porter rapidement à 75°, mais l'existence du ferment qui produit la réaction n'a pas encore été démontrée.

X. VARIATION DE COMPOSITION DU TISSU MUSCULAIRE DANS L'ESPÈCE HUMAINE ET DANS LA SÉRIE ANIMALE.

Influences physiologiques.

On doit diviser les influences qui peuvent modifier la composition du tissu musculaire en influences physiologiques et influences pathologiques.

Au nombre des circonstances *physiologiques* qui peuvent agir sur la composition chimique de la chair musculaire, on trouve : l'espèce, le sexe, l'âge, le régime alimentaire, enfin l'état de repos ou de mouvement, l'activité du muscle.

1° *Influence de l'espèce animale.* — La composition du tissu musculaire varie avec l'espèce; celui des mammifères et des oiseaux contient moins *d'eau* que la chair des poissons et des amphibies pour lesquels l'influence du milieu est manifeste, et que la chair de tous les invertébrés.

On ne peut rien établir de net pour les variations de proportion des *corps gras*, par suite des variations nombreuses qu'on observe non seulement avec les diverses espèces, mais, dans la même espèce, pour les individus différents.

On sait que la chair de certains poissons, gardons, harengs, etc., renferme exclusivement un corps particulier à fonction acide, découvert par Limpricht qui lui a donné le nom d'*acide protique*.

Fremy et Valenciennes (2), dans leurs recherches sur la constitution des graisses animales, ont admis l'existence, à côté du mélange des trois principes gras, oléine, palmitine et stéarine, de proportions très variables, suivant les espèces, d'acide oléophosphorique. Cet acide n'est certainement qu'un produit de dédoublement d'une *lécithine oléique;* quoi qu'il en soit, la quantité de cet acide et, par suite, de la lécithine génératrice, varie, dans les espèces de poissons

(1) Halliburton, *loc. cit.*, p. 227.
(2) *Journ. de Pharm. et de Chim.* [3], t. XXVII, p. 401.

avec l'aspect physique de leur chair. Ceux-là en renferment le plus dont la chair est plus ferme, plus dense, comme le brochet, la truite, le saumon, le maquereau, tandis qu'on n'en trouve qu'une très petite quantité chez les poissons à chair molle, comme la barbue, l'alose et la sole.

Certaines variétés de poissons, l'anguille par exemple, aussi bien celle de mer que celle de rivière, sont exceptionnellement riches en matières grasses (23 p. 100); Almen a trouvé, dans certains cas, jusqu'à 30 p. 100 de graisses.

La chair du crocodile contient de l'acide urique à côté de l'urée, de la xanthine, de la leucine et de la créatine; la présence de l'acide urique, déjà indiquée au laboratoire d'anatomie de Giessen, a été confirmée par les recherches de Pagenstecher et Carius qui ont trouvé des dépôts blancs, demi-solides, d'acide urique et d'urates, dans les muscles et dans certaines articulations du crocodile.

La chair, colorée en jaune un peu orange, de certains poissons de la famille des salmonidés (saumon, truite saumonée) doit sa coloration à un principe rosé, soluble dans l'éther, qui a été étudié encore par Fremy et Valenciennes qui le croient constitué par une graisse, ou plutôt un acide gras particulier, l'*acide salmonique*, qui serait dissout dans une graisse neutre.

2° *Influence du sexe.* — On ne sait presque rien de l'influence du sexe sur la composition des muscles d'une même espèce; la seule chose qui paraisse établie est la plus grande proportion d'*eau* dans la chair des animaux femelles que dans celle des mâles correspondants.

3° *Influence de l'âge.* — Il en est de même de l'âge dont on n'a guère étudié l'influence qu'au point de vue de la proportion d'*eau* contenue dans les muscles, laquelle est plus grande chez les individus jeunes que chez les animaux âgés; ainsi chez l'homme, l'eau diminue dans le muscle depuis le jeune âge jusqu'à l'âge mûr, et augmente de nouveau pendant la vieillesse.

On a vu que la *matière glycogène* varie assez sensiblement dans les muscles des diverses espèces. Pour un même animal, on observe que la proportion de glycogène est plus considérable dans les muscles du fœtus; cette proportion baisse vers la fin de la vie fœtale, mais c'est cependant dans le tissu musculaire qu'elle persiste le plus, après la naissance, ce qui est en rapport avec la fonction glycogénique du muscle.

D'après Valenciennes et Fremy, l'*acide oléophosphorique* augmente avec l'âge dans le tissu musculaire.

4° *Influence du régime alimentaire.* — De tous les tissus, c'est le tissu musculaire qui est le plus sensible aux variations de la proportion d'*eau* contenue dans les aliments; c'est lui qui subit la perte de poids en eau la plus forte, dès que l'on vient à supprimer les liquides de l'alimentation (Falk et Scheffer).

Dans les cas d'alimentation irrégulière, l'eau augmente dans le muscle.

Les modifications du muscle sous l'influence de l'inanition ont été étudiées par Schultzen, sur le cadavre d'une jeune fille morte d'inanition à la suite de l'oblitération complète de l'intestin. Le tissu musculaire, complètement desséché, gardait une coloration brun rougeâtre, mais ne présentait plus trace de stries; la réaction était alcaline; on y a trouvé beaucoup de créatinine au lieu de créatine (?), de la leucine et un peu d'acide urique.

5° *Influence de l'activité musculaire.* — L'étude des modifications imprimées

à la composition chimique du muscle, par le travail, est beaucoup mieux connue aujourd'hui ; vu son importance, elle fera l'objet spécial du chapitre suivant.

Influences pathologiques.

Si nous savons peu de choses sur les modifications qui surviennent dans la constitution du muscle sous les influences physiologiques diverses, sauf l'activité musculaire, il en est de même des influences *pathologiques*. A part l'apparition de l'urée dans les muscles des cholériques et la dégénérescence graisseuse des fibres musculaires dans certains cas particuliers, ce côté de la chimie du muscle reste encore à établir en son entier.

1° *Apparition de l'urée dans les muscles des cholériques.* — Il est certain qu'à l'état normal l'urée, produit de déchet des matières albuminoïdes, prend naissance dans le muscle même, et si l'on ne l'y trouve qu'à l'état de traces, dans les conditions physiologiques, cela tient à ce qu'elle passe immédiatement dans le sang veineux, grâce à sa grande solubilité, pour de là gagner l'émonctoire rénal. Liebig a fait intervenir le chlorure de sodium du sérum sanguin pour expliquer l'élimination si rapide de l'urée du muscle vivant.

Dans le choléra, les exsudations intenses vers l'intestin amènent un appauvrissement général de l'organisme en éléments aqueux; le sang devient épais, perd sa fluidité et communique une couleur sombre au tissu musculaire qui acquiert une sécheresse remarquable, et dans lequel l'urée reste accumulée, puisqu'elle ne trouve plus de véhicule liquide pour l'entraîner. On trouve que ce sont les muscles qui ont été le siège de ces crampes douloureuses, caractéristiques du choléra, qui renferment la plus forte proportion d'urée, 0,3 p. 100 de muscle sec, d'après Bibra.

Cette observation démontre une fois de plus que c'est bien à l'activité musculaire que doit être attribuée la cause principale de la formation de l'urée.

2° *Dégénérescence graisseuse des muscles.* — La transformation graisseuse des muscles est constituée le plus souvent, au début, par une infiltration interfibrillaire de globules gras, avec ou sans atrophie de la fibre striée; mais à un état plus avancé, la graisse pénètre dans la fibre elle-même et se substitue peu à peu à ses éléments spéciaux.

La métamorphose graisseuse des muscles se produit sous diverses influences, mais surtout par le repos complet, et s'observe principalement à la suite de *paralysies*. Witsch a vu cette modification s'effectuer chez les grenouilles en hibernation, alors que, pendant l'été, les muscles reprennent leur état normal.

Voici la marche de cette transformation : la substance du muscle devient peu à peu jaunâtre, molle, flasque, et perd sa contractilité; les faisceaux, moins distincts et plus faciles à dilacérer qu'à l'état normal, sont ramollis et remplis de granulations graisseuses qui ont pris la place des éléments normaux de la fibre musculaire, dans laquelle disparaît toute striation.

Cette dégénérescence a été signalée par Broca et Adams, dans les muscles de la jambe, mais seulement dans des cas très rares de varus congénital; elle peut être consécutive à la myosite (Friedberg).

Liebig rapporte un cas où l'analyse des muscles de la partie supérieure de la

cuisse lui a donné jusqu'à 49 p. 100 de graisse difficilement solidifiable et paraissant formée en majeure partie d'oléine.

Tandis que les corps gras des muscles sains y sont contenus sous la forme de gouttelettes jaunâtres, claires, et par suite très riches en oléine, la graisse des muscles paralysés serait plus foncée, comme figée, presque solide, et semblable à de l'axonge (Beaunis).

Bottcher a fait des analyses de cœurs gras, comparativement au cœur normal; il a trouvé :

Dans le cœur normal (muscle sec). . .	7,24 à 12,91	p. 100 de graisses.
et dans le cœur dégénéré.	10,00 à 11,38	—

Ce n'est que dans les cas de dégénérescence du cœur très avancée qu'on trouve jusqu'à 16,73 p. 100 de corps gras, preuve qu'il n'y a pas, dans cette affection, un apport si extraordinaire de principes gras, malgré la gravité de la maladie.

3° *Dégénérescences diverses du tissu musculaire.* — On a encore observé, dans les muscles :

a) Une *infiltration* dite *albumineuse*, *trouble*, due à de fines granulations pâles, solubles dans l'acide acétique et dans la potasse, insolubles dans l'éther et le chloroforme, ce qui montre leur nature non graisseuse, colorées en rouge violet par le mélange de saccharose et d'acide sulfurique.

b) Une *dégénérescence granuleuse, vitreuse ou cireuse*, caractérisée par la transformation de la substance striée, à l'intérieur du sarcolemme, en une matière homogène, dans laquelle se tassent de plus en plus de fines granulations qui rendent la fibre opaque et lui donnent l'aspect de blocs ou de cylindres vitreux et fendillés; cette altération paraît voisine de la dégénérescence colloïde.

c) Une dégénérescence à la fois *graisseuse et colloïde*, et quelquefois une infiltration *pigmentaire et calcaire*.

4° *Influences pathologiques diverses.* — Dans *l'atrophie musculaire* qui s'observe, par exemple, dans le saturnisme chronique, à la suite de l'intoxication arsenicale et dans l'alcoolisme chronique (ici elle est précédée de dégénérescence graisseuse), les faisceaux musculaires sont amincis et rétractés; les stries transversales et les noyaux du sarcolemme ont disparu; les fibres primitives sont réduites à des filaments transparents, blanchâtres et d'aspect tendineux (Falck), ou à leurs gaines plus ou moins remplies d'un contenu granuleux de nature non graisseuse.

Dans la fièvre typhoïde, on observe très souvent une *dégénérescence granuleuse* (albumineuse ou graisseuse), plus rarement *cireuse;* dans ce dernier cas, la substance musculaire est brillante, transparente comme du verre, légèrement opalescente et très cassante (Hoffmann).

Dans le rhumatisme musculaire intense, le tissu musculaire est ou bien infiltré d'une manière diffuse (Nasse), ou remplacé par places par des nodosités circonscrites (Froriep, Virchow), le tout dû à une *exsudation fibrineuse coagulable.*

Le tissu musculaire donne encore lieu à des *phénomènes de localisation*, dans

les intoxications métalliques; dans l'empoisonnement saturnin, ce sont les muscles qui renferment le moins de plomb de tous les tissus ou organes (Heubel); ils n'en contiennent que des traces, malgré les altérations de structure très prononcées qu'ils peuvent présenter.

Dans l'intoxication mercurielle, dans les empoisonnements par l'arsenic, l'analyse permet de déceler encore des traces du toxique dans le tissu musculaire.

Krauss (1) a étudié expérimentalement et montré l'influence à peu près nulle de la ténotomie et de la neurotomie du muscle sur les mutations de matière particulières au glycogène du tissu musculaire.

XI. PHÉNOMÈNES CHIMIQUES DE L'ACTIVITÉ MUSCULAIRE.

1. GÉNÉRALITÉS.

Le tissu musculaire physiologique est le siège de phénomènes chimiques d'oxydation et de désassimilation qui sont continus, c'est-à-dire peuvent être observés aussi bien dans l'état de repos qu'au moment du travail, mais qui, pendant la période d'activité du muscle, acquièrent une intensité extraordinaire.

La contraction du muscle s'accompagne de modifications qui lui sont propres et d'un changement d'aspect dans l'équilibre primitif du squelette.

Pendant la contraction, le muscle se raccourcit et rapproche ses points d'insertion, en même temps qu'il devient plus épais; mais l'augmentation d'épaisseur ne compense pas exactement le raccourcissement, et le volume du muscle éprouve une légère diminution. Il en résulte une augmentation correspondante de densité.

En même temps, sous l'influence du raccourcissement du muscle qui agit sur les leviers osseux du squelette, par ses insertions tendineuses, on voit se produire une modification profonde dans l'équilibre primitif des leviers osseux plus ou moins pesants par eux-mêmes ou chargés de poids additionnels. C'est en cela que consiste le *travail mécanique* du muscle; ce travail s'accompagne d'une élévation de température qui peut devenir quelquefois considérable et qui est l'indice de la suractivité des phénomènes chimiques qui constituent la source de la puissance musculaire.

Lavoisier, le premier, vit le rapport qui existe entre le travail du muscle et cette suractivité des phénomènes chimiques, manifestée par l'augmentation simultanée de l'oxygène absorbé et de l'acide carbonique exhalé par la respiration. Mais c'est à Liebig que revint l'honneur d'établir nettement la relation de cause à effet qui existe entre les oxydations et les phénomènes de désassimilation qui s'accomplissent dans le muscle, et le travail produit.

(1) Krauss, *Virchow's Archiv.*, t. CXIII, p. 315-332, 1888.

Nous étudierons successivement les phénomènes divers qui accompagnent la contraction musculaire et qui ont leur siège dans le muscle lui-même (phénomènes suggestifs), puis nous résumerons les questions relatives au travail musculaire.

2. CONTRACTION MUSCULAIRE (1).

Causes efficientes de la contraction. — Normalement, le muscle se contracte sous l'influence de l'excitation nerveuse; mais celle-ci peut être remplacée expérimentalement par des actions mécaniques, physiques ou chimiques.

Les *agents chimiques* capables d'exciter le muscle sont les acides faibles, les alcalis étendus et les solutions d'un grand nombre de sels, toutes substances qui paraissent agir en altérant la constitution du tissu musculaire ou mieux du plasma du muscle. Comme exemple, on peut prendre l'acide chlorhydrique étendu au 1/1000e, dont quelques gouttes, déposées sur la section transversale d'un muscle de grenouille, en même temps qu'elles amènent une contraction, déterminent d'abord la coagulation de la myosine qui devient opaque, puis la redissolvent à l'état de syntonine transparente.

Le sang frais agit comme les solutions salines; l'eau pure elle-même détermine encore des contractions, il est vrai, tardives; cette action de l'eau paraît établir d'une façon certaine qu'une modification simplement physique du plasma (dilution) suffit pour faire contracter le muscle.

Relation entre la composition du muscle et sa contraction. — C'est à Helmholtz (2) qu'on doit la première démonstration expérimentale de l'influence de la contraction du muscle sur sa composition chimique.

On dépouille les deux cuisses d'une grenouille de leur peau, et, par un courant d'induction, l'on excite, dans l'une, des contractions jusqu'à disparition de l'excitabilité, tandis que l'autre reste au repos.

Les échanges gazeux sont suractivés dans la cuisse en travail; il s'y développe une quantité de chaleur plus grande; il s'y forme des acides libres, et l'analyse consécutive montre la diminution des éléments solubles dans l'eau et insolubles dans l'alcool, et l'augmentation de l'extrait alcoolique dans les muscles de la patte fatiguée, par rapport à ceux du membre resté au repos. L'augmentation de l'extrait alcoolique du muscle en activité tient certainement à la production, suractivée par le travail, des produits de déchets de la substance musculaire.

Du Bois-Raymond (3) reconnut ensuite que, pendant l'activité du muscle, et surtout sous l'influence des excitants tétaniques (électricité, strychnine, brucine, etc.), la fibre contractile, de neutre ou alcaline qu'elle était primitivement, prend une réaction *acide*, qui est plus faible quand la circulation est conservée,

(1) Consulter à ce sujet : Béclard, *De la contraction musculaire dans ses rapports avec la chaleur animale*, Paris, 1861; Marey, *Mécanique animale*, Paris, 1873; Hermann, *Unters. ü. d. Stockwechsel d. Muskeln.*, Berlin, 1867.

(2) Helmholtz, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1845, p. 72.

(3) Du Bois-Raymond, *Berliner Monatsbericht.*, 1859.

par suite d'une saturation partielle de l'acide par les alcalis du sang. On a vu et on verra encore que cette acidité est due à la formation d'acide sarcolactique.

Puis vint Heidenhain pour démontrer que, dans un même muscle, pendant le même temps et avec le même excitant, l'acidité du muscle croît avec la quantité de chaleur produite et proportionnellement à la charge qu'il soutient. Il institua, à cet effet, l'ingénieuse expérience qui suit :

Un muscle de grenouille vivant est dissocié, après son introduction dans une solution de chlorure de sodium colorée en bleu par du tournesol. Au repos, il est neutre et donne la réaction amphotère ; mais s'il a été excité, il manifeste une réaction acide qui va en augmentant lorsque le muscle, soumis à des excitations constantes et continues, exécute un travail. L'augmentation d'acidité est proportionnelle à l'effort produit par chaque muscle considéré et soustrait à la circulation générale, mais, comme l'a démontré Ranke, jusqu'à une certaine limite maximum au delà de laquelle, la fatigue survenant, l'acidité décroît corrélativement à l'excitabilité de la fibre ; on voit alors le muscle tétanisé renfermer moins d'acide que le muscle au repos (Ranke).

Nature de la réaction acide du muscle tétanisé ou fatigué. — La nature de l'acide développé dans le muscle, par la contraction, a été et reste encore l'objet de nombreuses controverses. L'opinion la plus ancienne, celle qui paraît encore la seule acceptable aujourd'hui, attribue l'acidité du tissu contractile à l'*acide paralactique*.

Astaschewsky (1) prétend que la réaction acide des muscles tétanisés et devenus rigides après la mort, est due, non à l'acide lactique, mais au phosphate acide de potasse qui cristallise lorsqu'on additionne l'extrait sirupeux de viande d'alcool à 50° centésimaux. Pour démontrer le fait, il faut éviter avec le plus grand soin toute fermentation du tissu musculaire qui donnerait de l'acide lactique.

L'auteur a observé que la réaction acide des muscles tétanisés disparaît au contact de l'alcool, et que ce n'est qu'en traitant leur extrait par l'acide chlorhydrique qu'on met en liberté l'acide lactique, dont on trouve une quantité moindre dans le muscle tétanisé que dans le muscle paralysé ou au repos. Voici les résultats numériques obtenus par Astaschewsky :

Dosage de l'acide lactique et de l'extrait alcoolique dans les muscles, pour 100 parties.

NUMÉROS des expériences	ÉTAT DU MUSCLE	LACTATE DE ZINC	EXTRAIT ALCOOLIQUE
I.	Muscle au repos	0,275	2,593
	— tétanisé	0,186	2,122
II	Muscle au repos	0,244	2,788
	— tétanisé	0,066	2,497
		LACTATE DE CHAUX	
III	Muscle au repos	0,211	2,847
	— tétanisé	0,106	2,425

(1) Astaschewsky, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. IV, p. 397, 1880.

Le même auteur a dosé l'acidité des muscles, et traduit les résultats en acide sulfurique SO^4H^2 :

Acidité des muscles exprimée en acide sulfurique, pour 100 parties.

NUMÉROS des expériences	ÉTAT DU MUSCLE			
	au repos	tétanisé	paralysé	polarisé
I	0,234	0,140	0,243	0,198
II.	0,173	0,126	»	»
III	. 0,221	0,143	»	»

Nous avons rapporté et résumé les expériences d'Astaschewsky ; il est inutile, croyons-nous, d'insister sur les divergences complètes qu'elles présentent avec celles des physiologistes cités précédemment, Helmholtz, Du Bois-Raymond, Heydenhain, etc. Il n'y a un semblant d'accord qu'avec Ranke qui a démontré la décroissance de l'acidité du muscle en travail quand l'excitation continue malgré l'état de fatigue du muscle.

Pour éviter toute fermentation du muscle après la mort, il suffit d'exposer immédiatement le tissu à l'action d'un mélange réfrigérant pour le congeler, puis de l'épuiser, après dilacération, par l'alcool fort ou mieux absolu qui dissout l'acide lactique. C'est en opérant ainsi que Warren a pu confirmer les résultats d'Astaschewsky et conclure que la quantité d'acide lactique diminue dans le muscle, à la suite d'excitations tétaniques ; voici ses chiffres :

	ACIDE EXPRIMÉ EN SO^4H^2 P. 100 DE MUSCLE	
	muscle au repos	muscle tétanisé
1re expérience.	0,1190	0,007
2e —	0,2076	0,0702
3e —	0,1034	0,0567

Les expériences de Warren et d'Astachewsky tendaient à établir que, pendant la contraction tétanique du muscle, la dose d'acide lactique est moindre que dans le muscle au repos. Sans se laisser influencer par ces résultats en contradiction formelle avec les notions admises précédemment sur l'acidité du muscle en travail, Marcuse reprit la question à l'origine; par une série d'expériences comparatives faites après la plus grande précision, il arriva à cette conclusion que nous avons déjà citée, que le travail musculaire détermine l'augmentation de l'acide lactique qu'il renferme, et que cet acide se forme aux dépens de la matière glycogène accumulée dans le muscle au repos.

Marcuse a réussi, en outre, à retrouver l'acide paralactique dans l'urine de la

grenouille tétanisée, au moyen de la réaction d'Uffelmann (perchlorure de fer très étendu d'eau) ou à l'état de lactate de zinc.

D'après Moleschott et Baptistini, l'acidité des muscles serait due à de l'acide phosphorique et à de l'acide carbonique; ces deux savants ont montré, par des titrages acidimétriques avec la phénolphtaléine comme réactif indicateur, que les muscles de la grenouille, du pigeon, du lapin et du chien au repos, montrent déjà une réaction acide, et que cette acidité augmente par le travail, sauf chez la grenouille.

Citons encore, pour terminer, l'opinion de Weyl et Zeitler, dont les expériences tendent à établir que l'acidité des muscles tient à la production d'acide phosphorique qui proviendrait de la destruction, par oxydation, de la nucléine, la diminution de la lécithine dans le muscle après tétanisation étant insuffisante pour expliquer l'augmentation de l'acide phosphorique.

Engelmann a démontré d'ailleurs que, sous l'influence du travail musculaire, la sécrétion urinaire renferme plus d'acide phosphorique.

Mairet (1) est arrivé au même résultat, et a observé que l'acide phosphorique qui passe en excès dans les urines, à la suite d'un travail musculaire intense, est uni aux alcalis et se trouve déjà dans le sang veineux qui provient du système musculaire en activité.

En résumé, les auteurs sont loin d'être d'accord sur la nature de la réaction acide du muscle tétanisé; quelques-uns même la nient. Cependant il semble que, dans l'état actuel de la question, on doit se ranger à l'opinion de Du Bois-Raymond, Heydenhain, Ranke et Marcuse, et sans nier la possibilité de la production d'acide phosphorique libre aux dépens des éléments organiques phosphorés du muscle et particulièrement de la nucléine, admettre que l'acidité du muscle, nulle ou très faible pendant l'état de repos, augmente par le travail proportionnellement à l'effort, et que la réaction acide est due à l'acide paralactique.

Fatigue musculaire. — Quand un muscle reste soumis à un exercice violent et prolongé, il perd pendant quelque temps son excitabilité et se fatigue par conséquent; en même temps, le courant musculaire diminue d'intensité et la résistance galvanique baisse. L'expérience démontrant que le moment où la sensation de fatigue se perçoit correspond au maximum d'acide lactique formé pendant le travail, cette observation a conduit Ranke (2) à attribuer la fatigue musculaire à l'accumulation, dans le muscle, de produits de décomposition et à l'insuffisance de leur résorption par le sang.

En effet, l'injection d'une solution de sel marin ou de bicarbonate de soude, à 1/2 p. 100, de sang frais alcalin ou de sérum sanguin, restitue au muscle son excitabilité normale, ce qui s'explique facilement par l'entraînement des matériaux de fatigue accumulés dans le sang (Ranke). On obtient le même résultat par tous les moyens qui accroissent l'intensité des échanges respiratoires, et en particulier par le massage du muscle, méthode très employée au Japon (A. Gautier).

Inversement, on peut fatiguer un muscle actif en y injectant une infusion

(1) Mairet, *Compt. rend.*, t. XCIX, p. 248, 1884.

(2) Ranke, *Tetanos, physiol. Studie*, Leipzig, 1865, et *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1865, n° 37.

aqueuse de muscles à l'état de rigidité cadavérique, ou une solution de sel marin à 1/2 p. 100 renfermant un peu d'acide lactique ; si l'on enlève de nouveau le liquide injecté par la solution de sel pur ou par du sang frais et alcalin, la fatigue se dissipe et l'excitabilité du muscle reparaît (Ranke).

La fatigue du muscle est bien due à la présence de l'acide lactique libre ; si l'on injecte avec précaution, dans le muscle fatigué, une solution de carbonate de soude en léger excès, de façon à saturer complètement l'acide libre, l'organe reprend son activité fonctionnelle normale.

On conçoit facilement le rôle du sang à l'état physiologique, chez l'individu qui travaille ; aussi longtemps que dure l'équilibre entre la production des matériaux de déchet dans le muscle et leur enlèvement par le courant sanguin, le muscle peut travailler sans impression subjective de fatigue ; mais dès que l'équilibre est rompu et que l'accumulation des matériaux de fatigue commence à s'effectuer, par exemple à la suite d'une excitation plus intense du muscle, la puissance musculaire baisse et la sensation de fatigue se perçoit.

Matériaux de fatigue. — Parmi les nombreux produits de désassimilation qui prennent naissance dans le muscle, les uns provoquent seuls la fatigue, les autres sont complètement indifférents.

Les produits azotés cristallisables sont sans action, tandis que l'acide lactique, le phosphate acide de potassium et l'acide carbonique diminuent et anéantissent même momentanément l'excitabilité, la force électromotrice et la résistance électrique de la fibre contractile.

Un grand nombre d'acides minéraux et organiques, les acides sulfurique, chlorhydrique, azotique, phosphorique, formique, acétique, tartrique et oxalique, mélangés à une solution de sel marin à 7 p. 100, agissent de la même façon que l'acide lactique ; il en est de même du chlorure de potassium, et en général, des sels potassiques (Podcapaew, Guttmann) (1).

Modifications chimiques du muscle en activité. — Pendant l'activité du muscle, la chaleur qui se transforme en majeure partie en travail est le résultat de phénomènes chimiques qui sont déterminés dans l'organe par l'excitation nerveuse.

L'étude de ces phénomènes peut être faite par des méthodes différentes, directes ou indirectes. Les *méthodes directes* comprennent : 1° l'analyse immédiate et comparative du tissu musculaire au repos et en activité ; 2° l'analyse du sang artériel et du sang veineux du muscle ; 3° l'analyse des gaz absorbés et éliminés par les muscles.

La seule *méthode indirecte* qui conduise au même but, consiste à étudier l'influence du mouvement et de l'activité musculaire sur la nutrition générale, influence dont on peut se rendre compte par l'analyse continue des produits de sécrétion, urines, sueur, etc., et des gaz de la respiration.

Sans choisir ni développer plus spécialement une des méthodes précédentes, nous nous contenterons de résumer les résultats obtenus jusqu'à ce jour, relativement aux variations des éléments constituants du tissu musculaire.

1° *Eau.* — D'après Gorup-Besanez, la contraction du muscle amène, dans ce

(1) Podcapaew et Guttmann, *Centralbl. f. d. medic. Wissensch.*, 1865, n° 15.

muscle, une augmentation de la quantité d'eau et une diminution dans la proportion des éléments solides; or, comme l'eau n'augmente pas dans le muscle tétanisé *isolé*, pendant la contraction physiologique, elle passe du sang dans le muscle, par suite d'un phénomène d'exosmose.

D'une façon générale, on peut dire que la quantité d'eau contenue dans un muscle est proportionnelle à son activité fonctionnelle et inversement proportionnelle à l'eau du sérum sanguin. C'est ainsi que les muscles des lombes sont plus secs que ceux de la cuisse, que ceux du cœur, au contraire, sont les plus riches en eau (Ranke).

Ranke (1) a trouvé, dans le muscle au repos, 81,17 p. 100 d'eau, et 81,15 dans le muscle tétanisé ; il a reconnu, sur les muscles de grenouille privés de sang, que les muscles tétanisés se gonflent plus fortement dans l'eau et s'hydratent davantage que les muscles au repos, ce qui est d'accord avec la présence, dans les premiers, d'une quantité plus considérable de produits solubles qui ne sont autres que les éléments de déchets résultant du travail musculaire.

2° *Hydrates de carbone.* — Ranke admet, comme conclusion de ses expériences sur les muscles exsangues de grenouille, que les muscles tétanisés renferment plus de sucre que les autres; les premiers contiendraient 0,78 pour 1000 de matière sucrée, et les muscles au repos 0,58 seulement. Ces différences sont tellement faibles, en matière absolue, qu'il est difficile d'attribuer une valeur sérieuse aux chiffres qui précèdent, d'autant plus que la méthode suivie pour le dosage du sucre n'est pas à l'abri de toute critique (Gorup-Besanez).

Un grand nombre d'observateurs ont démontré que, pendant la période d'activité du muscle, le glycogène qui s'y est accumulé pendant le repos diminue considérablement, et que, simultanément, pendant le travail, la glucose du sang qui irrigue le muscle disparaît, complètement oxydée, en même temps que la réserve de glycogène (Nasse, Brücke, S. Weiss (2), Chandelon, Chauveau, etc.).

L'*inosite* ne paraît pas diminuer pendant la contraction musculaire ; bien au contraire, le cœur qui travaille sans relâche, est, de tous les muscles, celui qui en renferme le plus.

Gscheidlen (3) a démontré la formation, dans le muscle actif, de *substances réductrices* solubles dans l'alcool, capables de transformer rapidement les nitrates en nitrites et de décolorer l'indigo ; Danilewski en a confirmé la présence.

3° *Matières albuminoïdes.* — Ranke a trouvé la même proportion d'azote dans les muscles tétanisés et au repos, 14,4 p. 100 de matière sèche ; mais il a observé que les muscles tétanisés cèdent à l'eau de 2 à 5,5 p. 100 d'albumine soluble en moins que les muscles reposés. Cette diminution de l'albumine soluble a été confirmée par Nawrocki et Danilewsky ; mais les différences constatées sont si faibles qu'il n'est guère possible de leur accorder une valeur absolue. Ajoutons que, à l'encontre de Ranke, Danilewski a cru constater une augmentation de l'azote total dans le muscle tétanisé.

4° *Matières azotées cristallisables.* — Helmholtz le premier a démontré que

(1) Ranke, *Tétanos*, *loc. cit.*

(2) Brücke et S. Weiss, *Wiener Akad. Sitzungsber.*, t. LXIV, 20 juillet 1871.

(3) Gscheidlen, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. VIII, p. 506.

le muscle tétanisé donne moins d'extrait aqueux et plus d'extrait alcoolique que le muscle au repos. Cl. Bernard a observé que, en même temps, le sang veineux se charge d'une plus forte proportion de matières extractives.

Sarokin (1) a indiqué une augmentation de la *créatinine* dans le muscle tétanisé, par suite de la transformation de la créatine, puis a prétendu, avec Liebig, que la proportion de créatine augmente dans le travail musculaire. Il est démontré aujourd'hui que les muscles à l'état normal, sauf peut-être le cœur (Voit), ne renferment que de la *créatine*, à l'exclusion de la créatinine qui prend naissance dans le rein; en outre, il n'y a pas de différence sensible dans les proportions de créatine que renferment les muscles au repos (0,304 p. 100) et tétanisés (0,319 p. 100) [Nawrocki (2), Voit, Basler].

D'ailleurs, dans toutes les recherches relatives à la créatine (et à la créatinine) qui ne se trouve qu'en très minime quantité dans le tissu musculaire, les difficultés d'un dosage exact sont tellement grandes, et les différences constatées tellement faibles, que celles-ci tombent dans la limite des erreurs d'observation et ne peuvent raisonnablement être invoquées comme des arguments probants.

On n'a pas fait de recherches comparatives sur les proportions d'*urée* que contiennent les muscles inactifs et les muscles fatigués.

Il semble donc résulter des recherches faites jusqu'à présent que, dans les muscles en travail, il se produit une accumulation de certains matériaux azotés qui sont des produits de désassimilation de la substance musculaire; mais cette accumulation n'est pas considérable et reste loin de répondre à la somme de travail produit. Cela est si vrai que, malgré des recherches nombreuses, on ne constate pas de rapport intime entre le mouvement musculaire et la proportion d'urée, d'acide urique et de créatinine éliminée par les reins; on ne trouve pas toujours d'augmentation sensible dans l'excrétion de ces composés, à la suite du travail du muscle, et les dosages directs de l'azote total de l'urine conduisent au même résultat.

Ce n'est que dans le cas où le travail est poussé jusqu'à l'extrême fatigue que l'on constate nettement une légère augmentation de l'urée (Noyes, Engelmann).

5° *Graisses.* — L'immobilité prolongée du muscle y détermine une accumulation de graisses. Inversement, la tétanisation diminue la quantité des corps gras (Ranke, Danilewsky); mais comme la quantité de corps gras contenus dans les muscles est des plus faibles, les modifications qu'imprime le travail retentissent peu sur ces composés.

6° *Sels.* — La proportion de sels contenus dans le tissu musculaire paraît être en relation avec la quantité d'eau; ainsi c'est dans les muscles tétanisés ou dans les muscles les plus actifs (cœur) que l'on trouve la plus forte proportion d'eau et de sels, et spécialement de *phosphate de potasse* (Danilewsky) (3). Weyl et Zeibler ont trouvé une augmentation de l'acide phosphorique dans les muscles en travail, et la rattachent à la destruction de la nucléine.

Mairet (4) a observé que, chez un même individu et par un même travail, plus

(1) Sarokin, *Arch. f. pathol. Anat.*, t. XXVIII, p. 544.
(2) Nawrocki, *Medic. Centralbl.*, 1865, n° 27.
(3) Danilewski, *Med. Centralbl.*, 1874, n° 46.
(4) Mairet, *Compt. rend.*, t. CXIX, p. 248, 1884.

la nourriture est riche, moins se manifeste l'influence du travail sur les urines; et si cette richesse est suffisamment grande, aucune modification ne se produit dans l'élimination des phosphates et de l'azote urinaires.

Ce n'est que lorsque l'intensité du travail dépasse la richesse de l'alimentation, que l'on voit se produire, du côté des urines, une augmentation de l'azote et des phosphates alcalins.

L'analyse comparative du sang artériel et du sang veineux qui intéressent le système musculaire en travail, démontre une augmentation de l'acide phosphorique uni aux alcalis dans le sang veineux (0,551 de Ph^2O^5 pour 1000 de sang veineux, 0,494 dans le sang artériel), et donne la preuve que cet acide phosphorique en excès est bien un produit de déchet du muscle et se trouve intimement lié à la nutrition et au fonctionnement du muscle.

7° *Gaz du muscle* (1). — Par le fait de sa contraction, le muscle absorbe plus d'oxygène et dégage plus d'acide carbonique que pendant le repos ; c'est Matteucci (2) qui en a fait la première observation, sur des muscles tétanisés de grenouille ; Valentin et Hermann ont constaté l'augmentation de l'acide carbonique.

Ce phénomène appartient à la substance même du muscle; car si l'on détache un muscle de l'animal et qu'on le rende exsangue, il exhale beaucoup d'acide carbonique quand on le fait contracter par des excitations électriques. L'exhalation de l'acide carbonique par le muscle détaché se produit encore dans une atmosphère d'azote ou d'hydrogène, alors que le muscle ne contient plus d'oxygène ou seulement des traces.

La respiration du muscle se poursuit pendant le repos, mais avec une moindre activité ; elle est suractivée par l'augmentation de la vitesse du sang.

Après l'établissement de la rigidité cadavérique, les muscles tétanisés émettent moins d'acide carbonique que les muscles reposés (Ranke); Stinzing (3) a confirmé le fait et a extrait 2^{vol}, 6 à 9^{vol}, 4 p. 100 de gaz carbonique des muscles tétanisés, et 4^{vol}, 6 à 11^{vol}, 4 p. 100 des muscles au repos.

On doit à Grützner une expérience qui prouve l'absorption de l'oxygène par le muscle au repos, tout le temps que ce muscle dispose d'une certaine quantité de gaz qui peut, au contact de l'alcali qu'il renferme, provoquer des phénomènes d'oxydation : quand on traite une bouillie de muscles tétanisés par une solution d'acide pyrogallique au centième, le mélange reste incolore ou devient tout au plus jaunâtre, tandis que les muscles au repos, traités de la même façon, donnent une solution brunâtre, preuve de l'oxydation du pyrogallol dans un milieu alcalin.

(1) Consulter Gréhant, *Dosage exact de l'acide carbonique dans les muscles et le sang*. *Arch. de Phys. norm. et Pathol.*, t. XXII, p. 533-539, 1890.

(2) Matteucci, *Ann. de Chim. et de Physiq.*, t. XLVII, p. 129.

(3) Stinzing, *Arch. f. d. gesamm. Physiol.*, t. XXII, p. 161.

3. RESPIRATION MUSCULAIRE, SANG DU MUSCLE.

Les muscles sont largement irrigués par un système capillaire sanguin dont les mailles enveloppent les fibres contractiles à la façon des bâtons d'une échelle; ils prennent au sang artériel l'oxygène dont ils ont besoin, et cèdent l'acide carbonique au sang veineux.

Le travail du muscle détermine une dilatation des vaisseaux (Ludwig) qui amène, dans les muscles tétanisés, une quantité de sang qui peut s'élever jusqu'au double de celle qu'on trouve dans les muscles inactifs.

La respiration musculaire est suractivée par la contraction; mais on a vu précédemment que, si l'absorption de l'oxygène et le dégagement d'acide carbonique pendant la contraction d'un muscle isolé sont notablement augmentés, le dégagement du gaz carbonique continue sous l'influence de la contraction, alors même que le muscle est placé dans l'hydrogène ou dans l'azote, et qu'il ne contient pas d'oxygène gazeux. Stinzing explique le fait en admettant l'existence, dans le muscle, d'une substance qui se décompose au moment de la contraction en fournissant de l'acide carbonique.

D'ailleurs, si le muscle isolé absorbe plus d'oxygène pendant la contraction, le même phénomène se produit quand on imprime au muscle de simples mouvements passifs, au lieu de le tétaniser (Danilewski); il semble que, dans ce cas, le mouvement du muscle renouvelle tout simplement les couches d'air auxquelles il emprunte l'oxygène consommé par une espèce de putréfaction indépendante du dégagement d'acide carbonique (Hermann).

L'oxygène qu'apporte le sang artériel au muscle sain et normal contribue à entretenir l'irritabilité de la fibre; cette excitabilité persiste quelque temps après la mort, quand le muscle isolé reste plongé dans l'air atmosphérique, et disparaît rapidement, au contraire, au contact d'une atmosphère d'acide carbonique (Liebig).

On ne connaît rien d'autre, des modifications qu'éprouve la constitution du sang qui irrigue les muscles, que les échanges gazeux dont il a été question précédemment; on ne peut citer à ce sujet que les expériences déjà anciennes de Sczelkow (1862) (1) et celles un peu plus récentes de Schöffer (1872). Le tableau suivant donne les résultats des analyses comparatives du sang artériel et veineux des muscles au repos et du sang veineux des mêmes muscles après la contraction :

(1) Sczelkow, *Wiener Akad. Sitzungsber.*, t. XLV, 21 février 1862, p. 171.

Analyse des gaz du sang du muscle, pour 100 vol. de liquide.

ÉLÉMENTS	MUSCLES AU REPOS		MUSCLES CONTRACTÉS
	sang artériel	sang veineux	sang veineux
Azote	1,64	1,36	0,92
Oxygène	17,33	7,50	1,27
Ac. carbonique total	24,54	31,59	34,44
Différence pour l'oxygène		9,83	6,23
— l'ac. carbonique		7,05	2,85
(Sczelkow.)			
Azote	1,11	1,08	1,32
Oxygène	12,08	4,39	4,68
Ac. carbonique total	27,11	34,40	39,55
Différence pour l'oxygène		7,69	0,29
— l'ac. carbonique		7,29	5,15
(Schöffer).			

La comparaison des chiffres qui précèdent montre bien l'absorption de l'oxygène par le muscle, aussi bien en travail qu'au repos; mais en outre, le sang veineux des muscles contractés renferme moins d'oxygène (Sczelkow), et plus d'acide carbonique (Sczelkow et Schöffer) que celui qui revient des muscles reposés, preuve de la suractivité des phénomènes de combustion respiratoire et de désassimilation dans le tissu musculaire, pendant la contraction.

Ces résultats sont confirmés par les expériences récentes de Frey et Grüber qui ont toujours vu l'absorption d'oxygène augmenter, dans le muscle en activité, proportionnellement à l'effort produit, et de Chauveau qui, outre l'augmentation considérable de l'absorption de l'oxygène et de la production d'acide carbonique, a cependant démontré que la proportion d'acide carbonique formée est supérieure à la quantité qui correspondrait à la glucose disparue du sang. Cet excédent d'acide carbonique provient-il de la décomposition de cette substance encore inconnue qui, suivant Stinzing, se transformerait en gaz carbonique au moment de la contraction?

Pendant le mouvement musculaire, les échanges gazeux dans l'organisme entier sont également suractivés, par une espèce de phénomène d'entraînement.

Les recherches primitives de Lavoisier et Séguin, puis les belles expériences de Pettenkofer et Voit sur la respiration totale, ont établi que les quantités d'oxygène absorbé et d'acide carbonique exhalé par la peau et les poumons, pendant le travail, sont beaucoup plus considérables que dans le repos, l'augmentation portant encore et principalement sur l'acide carbonique.

4. TRAVAIL DU MUSCLE, MATÉRIAUX DE TRAVAIL.

C'est à Liebig (1) que l'on doit la première conception de la relation de cause à effet qui existe entre les modifications chimiques de la substance musculaire et le travail que fournit le muscle ; et, jusqu'à sa mort, l'illustre chimiste a défendu avec vigueur l'hypothèse si naturelle que le muscle tire son énergie des matières azotées qui le composent (2).

Les réactions chimiques provoquées par la contraction musculaire sont la cause de l'échauffement du muscle qui a été constaté par de très nombreux observateurs, en particulier par Béclard, et mesuré, en 1880, par Fick et Danilewski (3), pendant l'état de repos et de travail du muscle. L'échauffement d'un muscle détaché de l'animal et mis en contraction varie de 0 à 0°,18; en même temps, le sang veineux d'un muscle tétanisé est plus chaud de 0°,5, à 0°,6 que le sang artériel qui l'alimente.

Danilewski, confirmant l'observation déjà faite par Béclard, en 1861, a montré qu'il n'y a excès notable de chaleur produite que dans le cas où le travail extérieur du muscle est nul, et que cet excès de chaleur correspond exactement à l'équivalent calorifique du travail mécanique effectué lorsque le muscle soulève un poids.

Rendement du muscle. — Il y a donc analogie parfaite entre le muscle considéré comme moteur et la machine à vapeur; dans la machine à vapeur, la chaleur produite par la combustion de la houille transforme l'eau en vapeur dont la force expansive se convertit partiellement en travail mécanique; de même les combustions respiratoires du tissu musculaire, suractivées pendant la contraction, produisent de la chaleur qui se transforme en force et en énergie convertible en mouvement.

Dans les deux cas se manifeste une dépense, une perte des affinités chimiques qui existaient aussi bien dans le combustible de la machine que dans les matériaux de travail du muscle, et qu'on ne trouve plus dans les produits de la combustion, mais qui apparaissent sous forme de chaleur dont une partie est transformée en mouvement et en travail mécanique.

Mais tandis que le meilleur moteur à vapeur ne transforme guère en travail réel que la neuvième partie de l'énergie primitive du combustible, le muscle peut, comme on l'établira, convertir en travail utile le cinquième de l'énergie qui réside dans les aliments; c'est grâce à ce *meilleur rendement* qu'un muscle de grenouille du poids de 0^{gr},5 et de 1/2 centimètre cube de volume peut soulever un poids de 500^{gr}.

Dans cette partie de l'étude du muscle, nous devons résumer les nombreuses recherches qui ont été faites sur le travail du tissu musculaire; cette question,

(1) Liebig, *Thierchemie*, Braunschweig, 1843.

(2) Consulter à ce sujet : Liebig, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLIII, p. 1-157, 1870 et la réplique de Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VI, p. 305, 1870.

(3) Fick et Danilewski, *Arch. f. d. gesamm. Physiol.*, 1880, t. XXI, p. 109.

outre l'évaluation du travail, comporte encore et surtout la détermination de l'origine du pouvoir musculaire, en d'autres termes, la nature des aliments que consomme le muscle pendant sa contraction. A cet égard, on peut faire les trois hypothèses suivantes : le muscle consomme uniquement, ou bien des matières azotées, ou bien des matières non azotées; il consomme à la fois des matériaux azotés et non azotés. On va passer en revue successivement ces trois hypothèses.

1° *Alimentation azotée du muscle pendant sa contraction.* — Les matières albuminoïdes formant 96 p. 100 environ de la matière organique du muscle, la première idée qui s'imposait à l'esprit était que le muscle devait trouver, dans sa propre substance ou dans les aliments azotés apportés au muscle sous la forme d'albumine du sang, les matériaux de combustion nécessaires au développement de la force musculaire; c'est l'opinion admise par Liebig et, après lui, par Playfair, Hammond, Pflüger, etc.

Liebig divisait les aliments en aliments plastiques (albuminoïdes) qui servent à la formation des tissus et à la production du travail musculaire, et en aliments respiratoires (graisses et hydrocarbonés) consacrés à la production de chaleur animale. Pour Playfair, c'est la substance même du muscle qui s'use dans la contraction, et correspond au combustible de la machine à vapeur.

Cette opinion n'est plus admissible aujourd'hui, l'expérience comme le calcul montrant que la désassimilation des matières azotées, pendant le travail musculaire, n'est pas assez considérable.

R. Mayer a calculé, en effet, qu'un homme du poids de 75^{kg} brûlerait en quatre-vingt jours l'ensemble de ses muscles, et que le cœur qui fournit la plus grande somme de travail, serait consumé en huit jours.

Frankland estime, d'autre part, qu'un adulte produisant une moyenne de travail quotidien total de 300.000^{kgm}, brûlerait 160^{gr} de muscles par jour, ou exigerait 160^{gr} d'albumine dans l'alimentation; or, l'alimentation moyenne ne comporte que 124^{gr} d'albumine par vingt-quatre heures, lesquels servent non pas seulement à produire du travail, en compensant les pertes du muscle, mais encore à produire de la chaleur et à assurer la réparation des organes azotés autres que les muscles. Cette quantité d'albumine alimentaire est donc absolument insuffisante pour produire le travail musculaire d'une journée.

On peut encore, comme l'ont fait Lehmann, Voit, Ranke, Fick et Wislicenus, suivre la désassimilation des matières azotées en dosant l'urée contenue dans les urines, à l'état de repos ou après l'exercice musculaire.

Lehmann (1) a observé le premier, sur lui-même, une certaine augmentation de l'urée après un violent exercice.

Voit (2) a obtenu des résultats plus complets avec un chien mis à la ration d'entretien de façon à équilibrer exactement les entrées et les sorties en azote, pendant que l'animal était au repos; cette ration était de 1.500^{gr} de viande correspondant à une sécrétion de 109 à 110^{gr} d'urée. L'animal soumis ensuite, pendant trois jours, à un travail de une heure par jour subdivisé en six périodes

(1) Lehmann, *Handwörterbuch der Physiologie* de R. Wagner, t. II, p. 21.

(2) Voit, *Untersuch. über der Einfluss der Kochsalzes, des Kaffees, und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel*, Munich, 1860, p. 152, et *Zeitsch. f. Biol.*, t. II, p. 339, 1866.

de dix minutes, avec le même régime, excrétait seulement de 104gr,4 à 117gr,2 d'urée dans les vingt-quatre heures.

Le même animal, privé d'aliments cette fois, a été pendant trois périodes de trois jours, mis d'abord au repos, puis soumis à un travail quotidien pendant les trois jours intermédiaires, puis encore mis au repos; l'excrétion d'urée, pendant la période de travail, a oscillé entre 12,31 et 16gr,6 tandis que, pendant les jours de repos, elle était comprise entre 10,88 et 14gr,03.

Le travail musculaire détermine donc certainement une augmentation dans la formation de l'urée, mais cet excès est peu considérable et devient insignifiant quand on le compare à la quantité totale d'urée excrétée pendant les journées de repos; il ne correspond donc pas à la désassimilation d'une quantité de matières albuminoïdes suffisante pour rendre compte du travail musculaire effectué.

Pettenkofer et Voit (1) ont étudié, chez l'homme, dans leur grande chambre respiratoire, l'influence du travail musculaire sur la sécrétion azotée; ils ont trouvé, pour une même alimentation, que l'azote est excrété en quantité constante pendant le travail et le repos, mais que, par contre, l'élimination de l'acide carbonique et l'absorption d'oxygène sont notablement augmentées les jours de travail.

Ranke est arrivé aux mêmes conclusions, à la suite d'expériences faites sur lui-même.

Plus tard, Kellner (2) a confirmé les résultats obtenus par Voit et Ranke, en expérimentant sur des animaux de grande taille; voici les chiffres qu'il a observés sur des chevaux :

NUMÉROS des chevaux.	POIDS EN KILOG.	AZOTE DE L'URINE	TRAVAIL CORRESPONDANT en kilogrammètres
1	534,1	99,0	475.000
2	529,5	109,3	950.000
3	522,5	116,8	1.425.000
4	508,8	110,2	940.000
5	518,0	98,3	475.000

Le travail musculaire détermine donc bien une augmentation dans l'excrétion de l'urée, et par suite dans la combustion des matériaux azotés; mais cette augmentation est insuffisante pour rendre compte de la dépense de force; l'auteur estime que c'est l'albumine circulante, l'albumine du sang et du plasma qui est consommée, l'albumine organisée intervenant seulement en cas d'insuffisance de la première.

Burlakow (3), à la suite d'expériences faites sur lui-même et sur trois autres personnes placées dans des conditions d'alimentation et de travail bien déterminées, est arrivé aux conclusions suivantes :

(1) Pettenkofer et Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. II, p. 488-500, 1866.

(2) Kellner, *Landwirthschaftliche Jahrbücher*, t. VIII, p. 701, 1879, et t. IX, p. 651, 1880.

(3) Burlakow, *Aus d. Klinik. v. Manassëin in St-Petersburg Wratsch*, 1888, nos 3 et 4, et *Maly's Jahresb*, t. XVIII, p. 280.

1° Sous l'influence d'un travail musculaire modéré, l'assimilation des aliments azotés augmente de 1,2 à 8,7 p. 100, soit en moyenne 5,2 p. 100, et reste accrue pendant la période de repos qui suit le travail ;

2° En même temps, se produit un accroissement dans *la désassimilation de l'azote qui augmente* de 1,1 à 18,5, soit *en moyenne de* 12,2 p. 100, dans la proportion d'eau ingérée qui croît de 500cc en moyenne, dans le volume d'urine excrétée, qui s'élève de 403cc au-dessus de la normale ;

3° Le poids du corps n'est pas influencé par le travail du muscle;

4° Le travail forcé produit un effet inverse, chez l'individu qui n'y est pas habitué, et ralentit les phénomènes d'assimilation des éléments azotés.

Ce dernier résultat, joint aux pertes consécutives à une suractivité dans les actes de la dénutrition, explique les pertes de poids qu'éprouvent les individus en pareille circonstance, alors que le poids du corps n'est pas influencé par un travail modéré; c'est ainsi que Ramogé, à la suite de sa course à pied de Paris à Belfort (juin 1892), après avoir parcouru 500 kilomètres en 100 heures 5 minutes, avait perdu près de 3 kilogrammes, en même temps que sa taille s'était tassée de 2 centimètres.

Tout récemment Argutinski (1) a prétendu démontrer de nouveau, expérimentalement, que la force musculaire trouve sa source exclusive dans les matériaux albuminoïdes; mais ses conclusions ont été combattues successivement par Munk (2), par Hirschfeld (3), et enfin par Krummacher (4).

En résumé, la désassimilation des matériaux azotés de l'organisme représentés par les matières albuminoïdes de l'alimentation quotidienne, est insuffisante pour expliquer le travail produit, et ne peut, en aucun cas, en être la source exclusive.

2° *Alimentation non azotée du muscle.* — C'est à Traube que l'on doit la première hypothèse de la consommation de matériaux non azotés par le muscle, pendant sa contraction; cette hypothèse est considérée aujourd'hui comme un fait acquis, par la plupart des physiologistes, et les preuves sont nombreuses qui viennent en démontrer l'exactitude.

Chez l'homme, l'expérience démontre que ce ne sont pas les grands mangeurs de viande qui dépensent le plus de force musculaire; au contraire, la population ouvrière est celle qui consomme le moins de viande et fournit cependant une somme de travail souvent considérable; dans son alimentation prédominent les substances riches en carbone et en hydrogène, comme le pain, les féculents, le lard, etc...

Il en est de même des animaux; et tandis qu'en haut de l'échelle, les grands herbivores qui sont les plus puissants auxiliaires de l'homme, ont une alimentation exclusivement végétale, au bas, on voit un grand nombre d'insectes qui, à l'état de larves immobiles, se nourrissent uniquement de matières albuminoïdes,

(1) Argutinski, *Pflüger's Archiv.*, t. XLVI, p. 552-559, 1890.

(2) Munk, *Du Bois-Raymond's Archiv.*, p. 557-563, 1890.

(3) Hirschfeld, *Virchow's Archiv.*, t. CXXI, p. 501-512, 1890.

(4) Krummacher, *Pflüger's Archiv.*, t. XLVII, p. 454-468, 1890.

tandis qu'une fois devenus insectes parfaits, leur alimentation ne se compose plus que d'hydrocarbonés (miel et matières sucrées végétales pour les abeilles).

D'ailleurs, si la force musculaire prenait son origine dans les matières albuminoïdes, on devrait trouver une proportionnalité entre l'acide carbonique exhalé par la respiration et l'augmentation si peu considérable de l'azote excrété par les urines; il n'en est rien cependant, et la quantité de gaz carbonique rejeté pendant le travail est hors de proportion avec l'excès d'urée produite dans le même temps.

Cl. Bernard (1) avait constaté, dès 1859, que le glycogène disparaît dans le muscle en travail, tandis qu'il augmente dans le muscle mis artificiellement au repos par la section du nerf; ces conclusions ont été confirmées par de nombreuses expériences (2) dont nous ne citerons que celles de Külz (3) :

Tandis que le glycogène met, ainsi qu'on le verra, au moins trois semaines à disparaître du foie, chez un chien inanitié et au repos, l'auteur a démontré qu'après un travail un peu prolongé (de 5 à 7 heures), le foie de chiens bien nourris, tués immédiatement après la période de travail, ne renfermait plus, quatre fois sur cinq, que des traces de glycogène; le cinquième seul en renfermait encore $0^{gr},8$. — Le même savant a démontré qu'un chien inanitié, mis au travail, a déjà dépensé toute sa provision de glycogène au bout d'un jour.

Expériences de Fick et Wislicenus. — Les expériences de Fick et Wislicenus (4), dans leur ascension du Faulhorn, ont démontré nettement, pour la première fois, que le travail musculaire de l'homme trouve sa source dans les aliments non azotés.

Après s'être soumis pendant deux jours à un régime composé d'abord de biscuit marin et de thé sucré, puis de lard, de sucre et d'amidon, ils firent l'ascension du Faulhorn, haut de 1.956 mètres, par le sentier le plus raide. Les urines furent analysées avant et pendant l'ascension, pendant les six heures de repos qui suivirent, puis pendant la nuit, après un repas généreux de viande.

Dans le tableau suivant qui résume les résultats obtenus, le travail exprimé en kilogrammètres se compose de la somme du travail extérieur (hauteur $\times$ poids élevé) et du travail intérieur résultant des battements du cœur et des mouvements respiratoires. Pour apprécier ce dernier travail, on a admis que chaque systole correspond à un travail de $0^{kgm},64$, et chaque inspiration de 600 centimètres cubes à $0^{kgm},63$; on a multiplié respectivement ces deux valeurs par le nombre de pulsations et d'inspirations effectuées pendant l'ascension.

La chaleur de combustion de l'albumine purifiée (5574^{c}) qui sert de base aux calculs, est diminuée de la chaleur de combustion de l'urée (2465^{c}) que celle-ci

(1) Cl. Bernard, *Compt. rend.*, t. XLVIII, p. 683, 1859.

(2) Lire à ce sujet : Külz, *Pflüger's Arch.*, t. XXIV, p. 42, 1881, et Marché, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXV, p. 163, 1889.

(3) Külz, *loc. cit.*, p. 45.

(4) Fick et Wislicenus, *Viertelj. d. Züricher naturf. Gesellsch.*, t. X, p. 317, 1865. — Consulter aussi Fick, *Untersuch. ü. Muskelarbeit*, Basel, 1867.

emporte avec elle en passant dans les urines; cette correction, faite d'après les chiffres de Stohmann (1), il reste :

Chaleur de combustion de l'albumine dans l'économie humaine	4,263
Kilogrammètres correspondants	1,803 (2)

Expériences de Fick et Wislicenus.

	URINE	AZOTE TOTAL	ALBUMINOÏDES oxydés	ALBUMINE OXYDÉE pendant l'ascension	KILOGRAMMÈTRES correspondants à cette albumine	KILOGRAMMÈTRES produits pendant l'ascension	DIFFÉRENCE en kilogrammètres
Fick 66 kilog.	de la 1re nuit . .	6gr,92	46gr,10	38gr,29	50.642	159.637	108.995
	de l'ascension . .	3 ,31	22 ,09				
	du repos.	2 ,43	16 ,20				
	de la 2e nuit. . .	4 ,19	32 ,11				
Wislicenus 76 kilog.	de la 1re nuit . .	6 ,68	44 ,56	37 ,00	48.936	184.287	135.351
	de l'ascension . .	3 ,13	20 ,89				
	du repos.	2 ,42	16 ,11				
	de la 2e nuit. . .	5 ,35	26 ,64				

Nous avons vu déjà que la machine humaine, qui est la plus perfectionnée, n'utilise et ne transforme en travail effectif que le cinquième (Helmholtz) de la chaleur qui résulte des combustions respiratoires; les quatre autres cinquièmes servent uniquement à l'échauffement de la machine et à la récupération des pertes par rayonnement. Par suite, l'énergie développée pendant l'ascension correspond à un nombre de kilogrammètres cinq fois plus fort que celui qui est calculé dans l'avant-dernière colonne du tableau précédent et qui représente le travail réellement produit; en revanche, il n'y a d'utilisé qu'un cinquième de l'énergie provenant de la combustion de l'albumine. Cela augmente encore, *dans d'énormes proportions*, les différences qui existent entre le nombre de kilogrammes provenant de la combustion de l'albumine et celui qui représente l'énergie totale développée pendant l'ascension, et permet d'affirmer que ces différences proviennent de la combustion des aliments hydrocarbonés.

Expériences de Chauveau. — Plus récemment, Chauveau et Kauffmann (3) opérant sur les animaux de l'École vétérinaire de Lyon, ont réussi à faire la preuve directe que ce sont bien le glycogène du muscle et la glucose du sang qui fournissent, au muscle en travail, la presque totalité de sa chaleur et par suite de son énergie; pour cela, ils ont démontré que les quantités d'oxygène consommé et d'acide carbonique produit dans le muscle actif correspondent aux proportions de glycogène et de glucose qui disparaissent dans le muscle et dans le sang.

(1) Stohmann, *Journ. f. prakt. Chem.*, *N. F.*, t. XIX, p. 115-142, 1879, et *Landwirthschaftl. Jahrb.*, p. 513-581, 1884.

(2) Ce chiffre corrigé est inférieur de plus de moitié à celui qu'ont admis les auteurs comme base de leurs calculs.

(3) Chauveau et Kaufmann, *Compt. rend.*, t. CIII, p. 974-980, 1057-1064, 1153-1159, 1886.

Voici, brièvement résumé, l'ensemble de ces intéressantes recherches.

Dans une première série d'expériences, Chauveau et Kauffmann ont étudié les variations de composition du sang artériel et du sang veineux du masseter du cheval, au repos et pendant la mastication, et obtenu les résultats suivants :

1° Pendant le travail du muscle, les quantités de sang qui le traversent sont de deux et demi à trois fois plus grandes que pendant le repos ;

2° Pendant le travail, les quantités d'oxygène absorbé et de gaz carbonique produit sont trois fois et demi plus grandes que pendant le repos (69cc,5 d'oxygène consommé et d'acide carbonique produits par kilogramme de muscle, en une demi-heure, pour 20cc,4 pendant le repos);

3° L'état d'activité du muscle détermine la combustion de trois fois et demi plus de glucose, fournie par le sang qui irrigue le muscle, que pendant le repos complet (0gr,408 de glucose brûlée par kilogramme de muscle pendant le travail, contre 0gr,121 pendant le repos);

4° Le dosage de la matière glycogène du muscle au repos, puis après une demi-heure de fonctionnement, donne les chiffres qui suivent :

100 grammes de muscle au repos contiennent	1gr,774	de glycogène.
— en activité —	1 ,396	—
Différence.	0gr,378	

On vérifie donc l'existence d'un rapport identique (3,5) entre l'augmentation des combustions marquée par le volume des gaz absorbés et exhalés, et la perte en glucose du sang qui se distribue dans le muscle, pendant son fonctionnement; et de plus, que le glycogène du muscle lui-même est comburé en même temps que le sucre que lui apporte le sang artériel.

Comparons maintenant la proportion de glucose comburée au volume d'oxygène absorbé simultanément; le tableau suivant donne les résultats de deux expériences faites dans ce sens, tous les chiffres correspondant à une durée de temps égale :

	1re EXPÉRIENCE (repos)	2e EXPÉRIENCE (travail)
Volume de sang qui a traversé le masseter	1,000cc	3,000cc
Glucose disparue du sang	115mgr	388mgr
Oxygène nécessaire pour comburer cette glucose (*a*).	123	414
— réellement disparu (*b*)	145	577
Oxygène en trop (*b* - *a*).	22	163
Quantité pour 100 d'oxygène disponible pour les combustions intramusculaires.	15	28

Pendant la période de travail, 388mgr de glucose du sang ont été comburés par une quantité d'oxygène qui représente 72 p. 100 du gaz disparu pendant la contraction; la différence, 28 p. 100, est certainement corrélative de la combustion spéciale du glycogène musculaire qui s'est élevée, en une demi-heure, à 0gr,378 par kilogramme de masséter.

Les auteurs estiment la quantité de glucose du sang qui disparaît pendant le travail musculaire à 0,00307 du poids du muscle, pour une heure de travail; cette quantité correspondant à une proportion d'acide carbonique notablement inférieure à celle qui est produite pendant le travail, il faut que l'excédent de gaz soit fourni en partie par la combustion du glycogène du muscle, la différence provenant des graisses et des matières azotées qui concourrent également, en certaine proportion, à la production d'énergie et de force.

Dans une seconde série de recherches effectuées sur le releveur de la lèvre supérieure du cheval, Chauveau et Kauffmann (1) ont démontré que :

1° Pendant la période de fonctionnement du muscle, le volume du sang qui le traverse est environ cinq fois plus considérable que pendant le repos, et égal à cinquante et une fois le poids du muscle;

2° La quantité d'oxygène absorbée, par heure, est vingt fois plus forte pendant le travail que pendant l'inactivité, et égale à 0,00846 du poids du muscle;

3° Enfin, la production de l'acide carbonique est cent fois plus grande pendant l'activité qu'à l'état de repos, et égale à 0,04422 du poids du muscle.

Sous l'influence d'une irrigation sanguine cinq fois plus active qu'au repos, le muscle qui travaille produit et déverse, dans le sang veineux, cent fois plus d'acide carbonique, alors que l'oxygène absorbé ne croît que dans le rapport de 1 à 20; de cette observation il résulte que, non seulement tout l'oxygène absorbé est transformé en acide carbonique par le muscle en activité, mais que, pendant la période préliminaire de repos, l'oxygène fourni au muscle n'est que partiellement utilisé par une combustion complète; une partie reste accumulée dans le tissu à l'état de termes de transition oxygénés, matières extractives dont la combustion, parachevée au moment du travail du muscle, explique l'accroissement si énorme de l'exhalation carbonique qui passe, elle, de 1 à 100.

3° *Alimentation mixte du muscle.* — L'opinion qui paraît, en définitive, le mieux s'accorder avec les faits, est celle qui veut que l'alimentation du muscle, pendant sa contraction, s'effectue simultanément par des matières albuminoïdes et par des hydrocarbonés. Ce qui le prouve, c'est d'abord l'augmentation d'urée dans l'urine chaque fois que le travail musculaire est poussé jusqu'à la fatigue, et ensuite l'état de faiblesse musculaire consécutif à une alimentation exclusivement végétale. La probabilité de la formation du glycogène par les matières protéiques, que nous discuterons à propos de la glycogénie du foie, tend également à démontrer que l'albumine peut servir d'aliment au muscle; d'ailleurs, on nourrit indéfiniment les carnivores avec de la viande maigre, sans que les muscles perdent de leur force et de leur aptitude au travail.

Enfin, la composition de l'alimentation usuelle du travailleur apporte une dernière preuve, et non la moins importante, à la nature mixte de l'alimentation du muscle.

A. Gautier (2) a calculé, chez l'homme, la moyenne de la ration habituelle dite d'entretien, c'est-à-dire les quantités des divers principes alimentaires consom-

(1) Chauveau et Kauffmann, *Compt. rend.*, t. CIV, p. 1126-1132, 1352-1359, 1409-1414, 1763-1769; t. CV, p. 296-301, 1887.

(2) Gautier, *Chim. biolog.*, p. 795, 1892.

mées en vingt-quatre heures par l'individu adulte, de poids moyen, en se basant sur les résultats des observations de Almen, Foster, Gautier, Meinert, Pettenkofer et Voit, Schüster. Il a fait de même pour la ration de travail, alimentation dans le cas d'un travail continu et un peu fatigant, mais non exagéré, d'après les chiffres obtenus par Almen, Gautier, Hildesheim, Moleschott, Playfair et Voit; voici les nombres auxquels il est arrivé :

Composition moyenne de l'alimentation quotidienne de l'homme au repos et au travail (Gautier).

PRINCIPES alimentaires	REPOS		TRAVAIL		DIFFÉRENCE entre les poids en grammes
	poids en grammes	poids relatifs	poids en grammes	poids relatifs	
Albuminoïdes	108	100	150	100	42
Graisses	49	45,4	60	40	11
Hydrates de carbone.	403	373	563	375	160

De ces moyennes qui résultent de l'observation, on peut déjà conclure que :

1° Les rapports entre les poids des divers principes alimentaires restent sensiblement constants, pendant le repos et pendant le travail ;

2° Pendant la journée de travail modéré, sans dépense d'énergie en excès, les proportions des divers principes alimentaires doivent être augmentées d'un peu plus d'un tiers pour l'ensemble des hydrocarbonés et des graisses, et de près de moitié pour les matières albuminoïdes.

Si l'on multiplie respectivement les poids des divers aliments par le nombre de calories qu'ils dégagent en brûlant dans l'économie animale (*chaleur de combustion* exprimée en grandes calories, pour 1 gramme de matière), on obtient ainsi le nombre de calories fournies à l'individu pendant les deux états de repos et d'activité, ce qui permet de calculer l'énergie correspondante et le travail produit.

Valeur calorifique de l'alimentation journalière moyenne pendant le repos et le travail.

PRINCIPES alimentaires	CHALEUR de combustion en grandes calories	REPOS		TRAVAIL		DIFFÉRENCE	
		poids consommé par jour	calories correspondantes	poids consommé par jour	calories correspondantes	de poids des aliments	du nombre correspondant de calories
Albuminoïdes. .	4,6	108 gr	497	150 gr	690	42 gr	193
Graisses	9,3	49 »	456	60 »	558	11 »	103
Hydrates de carbone	4,1	403 »	1652	563 »	2308	160 »	656
Total par heure.			2604		3556		952

Un ouvrier adulte se livrant à un travail soutenu, mais non excessif, consomme, dans les vingt-quatre heures, un supplément d'aliments correspondant à 952 calories. Ce nombre, multiplié par l'équivalent mécanique de la chaleur 425, représente, en travail, 404.600 kilogrammètres.

Le coefficient de rendement du muscle étant d'environ 1/5[e], le travail réel produit, calculé en fonction de l'énergie développée par la combustion du supplément alimentaire de travail sera :

$$404.600 \times \frac{1}{5} = 80.920 \text{ kilogrammètres.}$$

Or, l'ouvrier fournit, dans les conditions indiquées précédemment, un travail utilisable de 60 à 70.000 kilogrammètres, soit 1/6[e] de la quantité théorique.

Sur les 952 calories résultant du *supplément d'alimentation de travail*, on doit remarquer que 193 ou à peu près 2/10[e] seulement proviennent des matières albuminoïdes, tandis que 656 ou 7/10[e] ont pour origine les hydrates de carbone, le dernier dixième revenant aux graisses; en d'autres termes, les 4/5[e] résultent de l'utilisation des aliments autres que les albuminoïdes.

Il faut donc bien reconnaître, et les expériences précédemment rapportées sont là pour le démontrer, que c'est surtout dans les aliments ternaires, hydrocarbonés et graisses (1), que le système musculaire puise la majeure partie de l'énergie qu'il transforme ultérieurement en travail; et comme l'a vu Kellner, dans ses expériences sur les chevaux (p. 533), ce n'est que par suite de l'insuffisance des aliments non azotés que le travail musculaire détermine, du côté de l'urine, une augmentation de la sécrétion d'urée qui prendrait naissance, d'après l'auteur, aux dépens de la portion circulante des matières albuminoïdes et non des albumines organisées.

Il y a lieu de rapprocher de ce résultat les modifications chimiques qu'éprouve le muscle sous l'influence des crampes spéciales du choléra; il se produit alors, dans le tissu musculaire, une accumulation d'urée hors de proportion avec le ralentissement du courant sanguin, ralentissement symptomatique de l'affection.

Si l'on reprend la comparaison de la machine animale avec le moteur à vapeur, on voit que, dans les conditions normales de fonctionnement et d'alimentation, les aliments ternaires apportés au muscle par le sang correspondent au charbon du moteur, et que l'usure d'ailleurs très modérée de la substance du muscle peut être assimilée jusqu'à un certain point, comme le veut Fick, à l'usure des pièces de la machine à vapeur.

(1) Les expériences directes manquent encore, pour démontrer le rôle des graisses dans le travail musculaire; Bunge dit qu'il serait facile de résoudre la question en prolongeant l'expérience de Külz, sur les chiens à jeun, au delà du moment où la provision de glycogène a complètement disparu. En continuant à faire travailler l'animal, il serait possible de se rendre compte, d'après la nature des produits excrétés, et par des dosages de l'azote et du carbone éliminés, si le chien consomme des substances protéiques ou au contraire des graisses (*Chim. biol.*, trad. franç., 1891, p. 346).

5. NATURE DE LA RÉACTION CHIMIQUE QUI PRODUIT LA FORCE MUSCULAIRE.

On admet généralement que la réaction chimique qui produit la force musculaire aux dépens des aliments hydrocarbonés consiste dans une oxydation; on a prétendu cependant que cette force provient uniquement de dédoublements et non pas d'oxydations, celles-ci produisant exclusivement la chaleur du corps.

L'expérimentation directe permet de constater et de mesurer l'élévation de température qui accompagne un grand nombre de dédoublements, par exemple celui de la glucose en alcool et acide carbonique, celui du même corps en acide butyrique, acide carbonique et hydrogène; en outre, la diminution dans la chaleur de combustion des produits de dédoublements, comparée à celle de la substance mère, est la preuve qu'il s'est produit un dégagement de chaleur dans le phénomène du dédoublement.

On peut opposer à cette théorie la consommation manifestement plus grande de l'oxygène, pendant le travail que par le repos; mais Hermann (1) a montré qu'un muscle isolé qui ne contient pas d'oxygène libre pouvant être retiré à l'aide du vide de la pompe à mercure, se contracte longtemps encore dans un milieu gazeux exempt d'oxygène, tout en dégageant de l'acide carbonique.

Il y a lieu de considérer, dans les deux procédés de dédoublement et de combustion, deux étapes possibles et successives de la transformation utilisatrice des aliments : la première donnerait la force musculaire, tandis que la seconde servirait à produire la chaleur; ainsi, d'après cette manière de voir, le travail du muscle serait le résultat du dédoublement initial des hydrocarbonés, et l'oxydation complète consécutive des produits dédoublés donnerait de la chaleur libérée. Il suffirait que la première seule des deux étapes se passât dans le protoplasma musculaire, les produits dédoublés pouvant subir l'oxydation dans d'autres parties des tissus.

Dans ces conditions, l'absorption d'oxygène servirait avant tout à la production de la chaleur; or, l'expérience démontre que l'intensité de la respiration varie suivant les espèces animales, et que le besoin d'oxygène se montre en proportionnalité assez exacte avec la quantité de chaleur produite chez chaque individu.

On remarque, en outre, que les animaux qui vivent dans des conditions telles qu'ils n'ont pas besoin de produire eux-mêmes de chaleur, peuvent exister à l'abri de tout contact avec l'oxygène; il en est ainsi des vers intestinaux parasites des animaux à sang chaud, lesquels vivent et pullulent dans un milieu à température élevée et constante, dans lequel se produisent des phénomènes intenses de réduction qui ne laissent certainement à leur disposition qu'une quantité d'oxygène insignifiante.

Bunge (2) a observé que l'ascaride du chat vit parfaitement, pendant quatre ou cinq jours de suite, dans un milieu absolument privé d'oxygène, sans cesser

(1) Hermann, *Untersuch. über d. Stoffwechsel der Muskeln, ausgehend von Gaswechsel derselben*, Berlin, 1867.

(2) Bunge, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. VIII, p. 48, 1883.

un instant de se mouvoir avec rapidité; et si Pflüger (1) et Aubert (2) ont pu faire vivre des grenouilles pendant plusieurs jours sans oxygène, cela n'a pu être réalisé qu'à la condition expresse de les maintenir, pendant ce temps, à une température suffisamment basse pour réduire au minimum les phénomènes de nutrition; à la température ordinaire, la privation d'oxygène se traduisait par une perte presque complète du mouvement déjà après quelques heures.

Il résulte d'ailleurs des recherches de Voit (3) et de Rubner (4) que, chez les animaux à sang froid, l'intensité de la nutrition et de l'absorption de l'oxygène augmente avec la température, tandis que l'inverse se produit chez les animaux à sang chaud.

Mais, chez les animaux supérieurs, la force musculaire ne paraît pas résulter du seul dédoublement des produits alimentaires. La quantité d'énergie libérée par cette première étape, si l'on ne veut pas recourir à celle qui résulte de l'oxydation complète des produits de dédoublement, est manifestement insuffisante, on va le voir, pour produire le travail musculaire réellement effectué.

Pour le démontrer, Bunge (5) détermine l'énergie totale mise en liberté par le simple dédoublement des hydrates de carbone; il considère, pour cela, la fermentation alcoolique et la fermentation butyrique, dans lesquelles la force vive produite a été exactement mesurée; il fait remarquer qu'il n'existe pas de mode de dédoublement du sucre donnant une plus forte quantité de chaleur que la fermentation butyrique dont un seul des trois produits, l'acide butyrique, est encore susceptible d'un nouveau dédoublement, analogue à celui de l'acide acétique en hydrure de méthyle et acide carbonique dans lequel il n'est presque plus possible de démontrer une élévation de température.

Bunge a calculé les quantités de chaleur dégagées par la combustion et les fermentations alcoolique et butyrique de la glucose, l'énergie correspondante, et comparé ces résultats au travail fourni par Wislicenus dans l'ascension du Faulhorn. Voici ses chiffres :

	CALORIES	TRAVAIL en kilogrammètres
1000 grammes de glucose, brûlés et transformés en CO^2 et H^2O, produisent.	3.939	1.674.000
1000 grammes de glucose, dédoublés en alcool et CO^2, produisent.	372	158.000
1000 grammes de glucose, dédoublés en acide butyrique, CO^2 et H^2O, produisent	414	176.000
Wislicenus a produit, au Faulhorn, un travail de. .	»	148.656
Pendant l'ascension, le travail fourni par le cœur et les organes respiratoires s'élève à.	»	30.000

(1) Pflüger, *Pflüger's Arch.*, t. X, p. 313, 1875.
(2) Aubert, *Pflüger's Archiv.*, t. XXIV, p. 293, 1881.
(3) Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IV, p. 57, 1878.
(4) Rubner, *Du Bois' Archiv.*, 1885, p. 38.
(5) Bunge, *Chim. biol.*, trad. franç., 1891, p. 351.

Considérons maintenant les deux hypothèses du simple dédoublement ou de la combustion complète des aliments, comme sources de force et de travail. Si le travail produit dans l'ascension du Faulhorn, pendant les six heures qu'elle a duré, provient exclusivement du dédoublement des hydrocarbonés, il y aurait eu destruction de plus de 1.000^{gr} de sucre, ce qui n'est pas possible; au contraire on voit qu'il suffit d'une quantité de 100^{gr} environ de glucose dédoublés et *oxydés complètement* pour produire le travail total estimé, par Bunge, à 178.656 kilogrammètres. Cette quantité de 100^{gr} d'hydrocarbonés se trouve constamment en réserve, et au delà, dans les muscles, et il ne faut pas oublier la provision que renferme encore le foie.

Le calcul qui précède prouve que le travail musculaire trouve sa source, pour une partie très appréciable mais assez faible, dans la force vive mise en liberté par le dédoublement des aliments; mais la majeure partie de l'énergie provient de la combustion des produits de dédoublement sur lesquels l'oxygène cédé par l'hémoglobine du plasma musculaire porte son affinité.

CHAPITRE III.

TISSU NERVEUX.

I. GÉNÉRALITÉS.

Le tissu nerveux forme la substance du cerveau, de la moelle, des ganglions et des nerfs. Il se compose essentiellement des *cellules*, accumulées surtout dans les centres nerveux, et de *fibres* ou filets dont la réunion forme les nerfs ; cellules et fibres sont très inégalement répartis dans les deux substances, blanche et grise, de la masse cérébrale et de son prolongement, la moelle épinière.

Les deux éléments du tissu nerveux sont englobés et unis par une substance de nature conjonctive, la *névroglie*, qui enveloppe complètement les fibres nerveuses comme les gaines conjonctives enveloppent les fibres musculaires, mais forme, dans les centres nerveux, une sorte de trame dont les mailles sont remplies par les cellules nerveuses.

L'étude chimique du cerveau a fait, depuis longtemps, l'objet de travaux d'autant plus nombreux qu'elle est rendue plus difficile par l'ignorance où l'on est encore d'un procédé d'analyse immédiate parfait. Nulle méthode n'a permis, en effet, jusqu'à présent, sauf peut-être celle de Baumstarck, de séparer nettement les divers éléments de la substance nerveuse pour l'étude de chacun d'eux.

Tous les physiologistes qui se sont occupés de la question ont été obligés de s'adresser à la masse cérébrale, prise dans son ensemble, pour tenter d'en isoler les principes immédiats par des moyens très détournés ; aussi les substances décrites par les auteurs qui les ont retirées du tissu nerveux n'y préexistent-elles pas toujours à l'état normal, et certaines d'entre elles sont-elles des produits d'altération ou de dédoublement qui résultent de l'altération plus ou moins profonde de la constitution primitive de la matière, par les actions chimiques réitérées et très diverses auxquelles on a dû recourir.

II. CARACTÈRES MICROCHIMIQUES DES ÉLÉMENTS DU TISSU NERVEUX.

1° Cellule nerveuse. — La cellule nerveuse forme la majeure partie de la *substance grise*, aussi bien dans la moelle épinière que dans le cerveau.

Ovoïde ou sphérique, de $0^{mm},09$ à $0^{mm},018$ de diamètre, elle présente ordinairement des prolongements rayonnés qui rattachent les cellules entre elles ou avec les nerfs périphériques (cellules multipolaires); celles qui n'ont pas de prolongement sont dites apolaires.

La substance des cellules nerveuses est molle, granuleuse, contient un ou plusieurs noyaux sphériques avec nucléole, et paraît dépourvue de membrane d'enveloppe.

On ne possède, à l'égard de cette substance, que quelques données microchimiques : les granulations qu'elle contient sont de nature graisseuse et protéique, et mélangées à un *pigment* très fin, jaune, brun ou noir (Frey) qui concourt, avec l'absence de tubes nerveux à myéline, à donner sa coloration à la substance grise (Hoffmann).

Les granulations précédentes sont plongées dans une matière amorphe probablement formée, comme la myéline des filets nerveux, d'un mélange de matières albuminoïdes, de graisses et de cholestérine.

Par l'incinération, les cellules nerveuses laissent des cendres riches en phosphates alcalins et en chlorure de sodium; leur réaction alcaline, et non acide comme celle des cendres de la substance blanche, a une signification importante; elle exclut forcément, de la composition des cellules de la substance grise, la lécithine et la nucléine en quantité sensible, tandis qu'elles abondent dans la substance blanche.

On n'a pu constater, jusqu'à présent, aucune différence chimique entre des cellules dont le rôle physiologique est pourtant bien différent.

2° Fibre nerveuse. — La fibre nerveuse constitue la majeure partie de la substance blanche du cerveau, du cervelet, de la moelle épinière, et les nerfs proprement dits.

Elle se compose essentiellement d'un *cylindre-axe*, brillant et diaphane, qui, suivant les filets observés, peut être recouvert directement d'un *névrilemme* ou *membrane de Schwann*, ou bien peut être entouré, entre le cylindre-axe et le névrilemme, d'une matière semi-liquide pendant la vie, transparente et très réfringente, la moelle nerveuse.

Cette moelle ou *myéline* se gonfle dans l'eau, avec laquelle elle forme une sorte d'empois; elle se dissout dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'essence de térébenthine, et se compose d'albumine, cholestérine, lécithine, cérébrine, et probablement de corps gras. Elle est colorée en rouge, puis en violet, par l'acide sulfurique concentré, en noir bleuâtre par l'acide osmique.

La myéline fraîche possède une réaction neutre ou très faiblement alcaline;

elle devient acide après la mort ou par l'exercice (tétanisation); quand on presse l'extrémité d'un nerf fraîchement sectionné sur un animal vivant, elle sourd en gouttelettes épaisses qui, écrasées entre la lame et le couvre-objet, montrent au microscope des figures spéciales, *formes myéliques*, qui paraissent dues à la présence de la lécithine.

Le *cylindre-axe*, partie essentielle du nerf, est formé d'une matière semi-liquide de nature albuminoïde (coloration rouge par le réactif de Millon); ses réactions chimiques, solution dans l'acide chlorhydrique à 1/1000ᵉ, coloration jaune par l'acide nitrique, gonflement et solution dans les acides et les alcalis dilués, la rapprochent de la myosine dont elle se différencie cependant par une solubilité incomplète dans le chlorure de sodium au 0,1 et dans l'acide chlorhydrique étendu.

Il réduit le chlorure d'or, durcit par l'acide chromique, le bichromate de potassium et le sublimé corrosif et s'imprègne facilement de matières colorantes. Par l'ébullition avec l'eau, il finit par se dissoudre sans donner de gélatine. Sous l'action de la lumière polarisée, il se comporte différemment de la myéline.

En même temps que la matière du nerf s'acidifie après la mort, la myéline homogène se coagule et la substance du cylindre-axe se modifie et finit par se mélanger, et se confondre avec la myéline.

Névroglie. — Un nerf est composé d'un nombre variable de filets nerveux contenus dans une gaine connective, *périnèvre, gaine de Henle*, qui envoie, entre les filets nerveux, de véritables cloisons élémentaires. Cette gaine connective fait partie du tissu conjonctif de la névroglie qui sert de substratum aux éléments nerveux.

La névroglie est généralement rattachée au tissu conjonctif dont elle possède la structure générale; elle s'en différencie cependant par son gonflement au contact de l'acide acétique, sa dissolution complète dans les alcalis, et l'action de l'acide nitrique qui la durcit (Robin).

Quant à la gaine de Schwann ou *névrilemme* qui enveloppe chaque fibrille élémentaire, elle paraît de nature kératinique, et résiste seule à l'action du suc gastrique qui fluidifie et dissout tous les autres éléments du nerf.

III. COMPOSITION CHIMIQUE DU CERVEAU.

1. HISTORIQUE DE LA CHIMIE DU CERVEAU.

On a vu combien sont restreintes et imparfaites nos connaissances sur les propriétés chimiques des éléments divers du tissu nerveux, ce qui tient, avons-nous dit, à l'absence d'un procédé suffisamment parfait permettant une séparation physique bien nette de ces éléments. Aussi est-il naturel que les chimistes se soient toujours adressés de préférence à la partie de l'organisme qui ren-

ferme la substance nerveuse en grande quantité, c'est-à-dire à la masse cérébrale, sur laquelle ont porté leurs efforts successifs.

Liebig, Fourcroy, Jourdan, John s'occupèrent les premiers de l'analyse du cerveau. Fourcroy y signala une *graisse phosphorée* qu'il appela cérébrine, mais qui n'est certainement qu'un mélange.

En 1812, Vauquelin (1) parvint à séparer trois produits de la matière cérébrale : une *stéarine cérébrale*, soluble dans l'alcool bouillant et cristallisable par le refroidissement; une *matière grasse blanche*, d'aspect non cristallin, soluble dans l'alcool, faisant émulsion avec l'eau, et contenant 25 p. 100 de phosphore (cérébrine de Lassaigne); enfin un extrait.

En 1823, Chevreul montra que la stéarine cérébrale n'est autre chose que la *cholestérine*, signalée encore par Gmelin, Kühne et Couerbe.

En 1841, Couerbe (2) isola de l'extrait alcoolique du cerveau qui, par refroidissement, avait laissé cristalliser la cholestérine, une substance blanche, grasse au toucher, qu'il nomma *cérébrote*, et qui n'est probablement que la matière grasse blanche de Vauquelin. Il constata en outre l'existence de divers produits azotés et phosphorés, résultant de l'altération des principes immédiats de la substance nerveuse, entre autres, la *céphalote*, matière grasse, jaune, élastique, insoluble dans l'alcool, soluble dans l'éther et qui, d'après Fremy, n'est qu'un mélange de cérébrates de potassium et de sodium avec l'oléine et l'acide oléophosphorique.

La même année, Fremy (3) découvrait, dans la substance cérébrale, l'existence des acides *cérébrique* et oléophosphorique (*phosphoglycérique*), de l'oléine, de la margarine, composés qui, nous le verrons, sont les produits de dédoublement de la lécithine.

A la suite de ses belles recherches sur la composition de l'œuf, Gobley (4) démontra, en 1847, l'existence, dans le cerveau comme dans le jaune d'œuf, d'une matière *qui se dédouble par les alcalis en acides oléique, margarique, phosphoglycérique et ammoniaque*. Il disait en outre que ces produits de dédoublement proviennent d'une *matière visqueuse*, mélange de deux substances, l'une qu'il nomma *lécithine*, identique à la matière grasse blanche de Vauquelin, l'autre azotée, neutre et non dédoublable, la *cérébrine* (acide cérébrique de Fremy).

W. Muller (5) isola la cérébrine pure et l'inosite du cerveau.

En 1865, Liebreich (6), probablement ignorant des travaux de Gobley, reprit la question à l'origine; et isola de nouveau la matière grasse blanche de Vauquelin, lécithine de Gobley, à laquelle il donna un nom nouveau, celui de *protagon*.

Pour lui, cette substance phosphorée, unique dans le cerveau frais, est l'origine de tous les corps précédemment étudiés. Il reconnut, dans les produits de

(1) Vauquelin, *Ann. de Chimie*, t. LXXI, p. 37, 1812.

(2) Couerbe, *Ann. ch. et physiq.*, (2), t. LVI, p. 166.

(3) Fremy, *Ann. ch. et physiq.*, (3), t. II, p. 463.

(4) Gobley, *Compt. rend.*, 1845, p. 387, et *Journ. de pharm.* (2), t. IX, p. 183; t. XXI, p. 250; t. XXX, p. 244; t. XXXIII, p. 166; (3), t. IX, p. 161; t. XI, p. 409; t. XII, p. 5.

(5) W. Müller, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CIII, p. 131.

(6) Liebreich, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 29, et *Bull. Soc. chim.*, t. IV, p. 400.

dédoublement du protagon par la baryte, une substance alcaline qu'il nomma *neurine* ou *névrine* et que Gobley n'avait fait qu'entrevoir.

Dybkowski démontra ensuite l'identité de cette neurine avec la *choline* trouvée dans la bile par Strecker; puis ce dernier prouva l'existence de plusieurs lécithines de constitution analogue, dans l'œuf et dans le cerveau.

Hoppe-Seyler (1) réussit à extraire une lécithine pure et cristallisée du caviar et du jaune d'œuf, puis Diakonow (2) et Strecker (3) étudièrent les produits de dédoublement de cette lécithine.

Enfin Diakonow et Hoppe-Seyler soutinrent que le protagon de Liebreich est bien un mélange de lécithine et de cérébrine, c'est-à-dire est identique au produit obtenu par Gobley, tandis que A. Gautier, s'appuyant sur la présence de la glucose trouvée par Baeyer dans les produits de dédoublement du protagon, a émis l'idée que le protagon est peut-être un glucoside de la lécithine.

2. PRINCIPES CHIMIQUES CONSTITUANTS DU CERVEAU.

Le cerveau renferme, comme éléments constituants normaux et constants :

Des *matières albuminoïdes* au nombre d'au moins trois : l'une, en partie soluble dans le chlorure de sodium au 1/10e et voisine de la myosine (substance du cylindre-axe); l'autre, soluble dans l'eau et coagulable vers 74°, et qui n'est que la sérine; la troisième enfin, précipitable de sa solution à chaud seulement, après addition d'acide acétique, et analogue à la caséine (Hoppe-Seyler);

De la *matière collagène*, une substance semblable à l'*élastine*, et de la *névrokératine;*

De la *nucléine*, qui existe d'ailleurs dans toutes les cellules à noyaux, végétales aussi bien qu'animales (Kossel);

De la *lécithine*, substance grasse phosphorée qui dérive de l'acide phosphoglycérique, et de la *cérébrine* neutre, azotée, mais exempte de phosphore;

De la *cholestérine* et des *graisses neutres;*

De l'*inosite*, quelquefois en assez grande abondance, et du *glycogène;*

De la *créatine*, de l'*acide urique*, de la *xanthine* et de l'*hypoxanthine*, de la *guanine*, de l'*acide lactique* de fermentation, de la *jécorine*, de la *neurine*, de l'*acide glycérophosphorique*, de l'*acide palmitique*, des *acides gras* volatils, tous produits de désassimilation des principes constituants divers du tissu nerveux.

Le cerveau ne contient jamais de tyrosine; la *leucine* et l'*urée* y apparaissent à l'état pathologique.

La substance nerveuse renferme des composés inorganiques, parmi lesquels prédominent les chlorure et phosphate de potassium.

3. RÉPARTITION DE CES PRINCIPES; CONDITION D'APPARITION.

Nos connaissances sur la répartition des principes que nous venons d'énumérer, dans les diverses parties du tissu nerveux, sont encore très incomplètes,

(1) Hoppe-Seyler, *Med. chem. Untersuch.*, Berlin, 1866-1871, p. 140, 215, etc.
(2) Diakonow, *Med. chem. Untersuch.*, Berlin, 1866-1871, p. 221 et 405.
(3) Strecker, *Ann. d. Chem. und. Pharm.*, t. CXLVIII, p. 77.

bien que la microchimie ait fait faire un pas sensible à la détermination de la constitution du tissu nerveux.

Les matières albuminoïdes non spontanément coagulables, *sérine* et *caséine*, appartiennent aux deux éléments histologiques : cellule et fibre nerveuse; quant à la substance spontanément coagulable et voisine de la *myosine*, elle est spéciale au cylindre-axe.

La *matière collagène* et le *tissu élastique* appartiennent à la névroglie de nature conjonctive. La *névrokératine* se trouve dans le névrilemme des fibres nerveuses (Kühne), mais aussi dans la substance grise.

La *nucléine*, trouvée dans le cerveau par Hoppe-Seyler et par von Iaksh, provient des noyaux des cellules et donne naissance, comme produits de décomposition, à un groupe de matières azotées cristallisables que l'on trouve d'ordinaire associées dans les divers tissus, la xanthine, l'hypoxanthine, la guanine, l'acide urique (voir Tissu musculaire, p. 464).

La *lécithine*, unie légèrement à la *cérébrine* de façon à constituer le protagon de Liebreich, existe principalement dans la myéline des fibres nerveuses; c'est d'elle que proviennent l'acide phosphoglycérique, l'acide palmitique et la neurine que l'on trouve à l'analyse du cerveau.

A côté d'elle se trouvent encore, accumulées dans la myéline, les *graisses neutres* et la *cholestérine*, de telle sorte que les matières grasses diverses, les unes solubles dans l'éther (graisses et cholestérine), les autres dans l'alcool (lécithines), existent en proportion beaucoup plus forte dans la substance blanche principalement formée de fibres nerveuses, que dans la substance grise riche en cellules.

La *créatine* trouvée dans le cerveau par Müller, Neukomm et Lerch, l'*inosite* par Müller, Bœdecker et Neukomm, enfin l'*acide lactique* et les *acides gras volatils* sont des produits de désassimilation dont la formation reste enveloppée d'obscurité.

La *leucine*, qui paraît exister normalement dans le cerveau du bœuf (Müller), apparaît dans la masse cérébrale de l'homme, dans la tuberculose et la syphilis, dans le rhumatisme articulaire, le delirium tremens et la maladie de Bright (Neukomm).

L'*urée*, normale chez quelques poissons, a été trouvée chez l'homme par Neukomm, dans un cas de syphilis et de mal de Bright, et par Voit chez un cholérique.

IV. ANALYSE IMMÉDIATE DU CERVEAU.

On doit à Baumstarck (1) la seule méthode d'analyse immédiate du tissu nerveux qui permette, à peu près, la séparation des principes immédiats de ce tissu en plusieurs groupes distincts.

(1) Baumstarck, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IX, 1885.

On débarrasse complètement de sang, par une injection d'eau éthérée dans les carotides, un cerveau frais suspendu dans un flacon rempli de vapeur d'éther. On le broie ensuite dans de l'éther aqueux, et la pulpe est épuisée par ce même dissolvant neutre; les liquides réunis donnent, par le repos, une couche aqueuse inférieure qui tient en dissolution les albumines, les matières extractives, les lactates et les sels solubles.

La solution éthérée surnageante est neutre; par la concentration, à chaud, elle laisse déposer des flocons de *protagon* impur qu'on sépare par le filtre. Le liquide, additionné d'alcool à 95° centésimaux, donne des cristaux de *cholestérine* dans une eau mère qu'on distille à 40° dans le vide; on obtient comme résidu une matière épaisse, huileuse, encore riche en cholestérine (peut-être unie, comme dans le suint, à un acide gras) et contenant des *graisses* et des *matières extractives*.

La pulpe cérébrale, qui reste après le traitement par l'éther, est épuisée successivement à froid par de l'alcool à 85°, puis à 90°, enfin par l'alcool absolu. Le résidu insoluble cède à l'alcool marquant 85° centésimaux, chauffé à 45°, une substance blanche peu nettement cristallisable, qui constitue le *protagon*. Ce dernier, bouilli avec de l'eau de baryte, met peu à peu en liberté de la *cérébrine* fusible à 177° qui, d'après l'auteur, se trouvait engagée dans une combinaison décomposable par les alcalis, et non pas libre.

La matière cérébrale qui a été traitée par l'alcool plus ou moins concentré, d'abord froid, puis chauffé à 45°, est traitée cette fois par l'alcool bouillant qui dissout des substances neutres exemptes de cendres, puis par l'eau bouillante, à laquelle elle cède des composés acides divers également exempts de matières minérales.

Le résidu insoluble dans l'eau bouillante, mis en digestion dans un suc gastrique artificiel, perd les matières *albuminoïdes coagulées* qui sont dissoutes à l'état de peptones, et laisse un mélange de *nucléine* et de *névrokératine* qu'on sépare par une solution de soude à 20 p. 1000 qui ne dissout que la nucléine.

V. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES GÉNÉRALES DU CERVEAU.

Après la mort, la masse nerveuse subit une modification physique analogue à celle qui se produit à ce moment dans le tissu musculaire; elle éprouve une véritable rigidité cadavérique, plus facile à observer sur les nerfs, et due à la coagulation de la matière albuminoïde analogue à la myosine, que l'on trouve surtout dans le cylindre-axe.

Sous l'influence de l'eau bouillante, de l'alcool, des acides, des sels métalliques divers, le tissu nerveux devient plus ferme par suite de la coagulation des matières albuminoïdes qu'il renferme. La substance grise est celle qui acquiert la plus grande consistance au contact de l'eau bouillante.

Quelle que soit son origine, qu'elle soit dans le cerveau, dans la moelle ou dans

les nerfs, la *substance blanche* possède toujours, chez l'homme comme chez l'animal au repos, une réaction faiblement alcaline ou neutre (Gscheidlen) (1). Cette réaction fait place à une acidité bien nette à la suite de mouvements violents longtemps continués, et après la mort (Funke) (2). L'acidité survient aussi quand la température ambiante s'élève à 45 ou 50° (Ranke) (3); et cependant on observe que le tissu du cerveau frais, rapidement porté à 100°, garde sa réaction alcaline.

Ranke et Funke, à qui l'on doit les observations précédentes, ont démontré que, contrairement à l'opinion de Heidenhain, l'acidité des filets nerveux n'est pas due au voisinage immédiat du tissu musculaire en état de rigidité cadavérique, et se manifeste dans les nerfs isolés par une dissection rapide.

La *substance grise* possède toujours une réaction acide qui va en augmentant après la mort; cette réaction est due à la présence de l'acide lactique libre, acide de fermentation, dans les cellules des ganglions (Gscheidlen).

VI. COMPOSITION DU CERVEAU.

Les analyses diverses du cerveau ont porté séparément sur les deux substances blanche et grise; d'autres ont eu pour but de voir s'il existe des différences entre la composition moyenne de la masse cérébrale et celle de la moelle et des nerfs.

La *densité* de la substance blanche est de 1.040, tandis que celle de la substance grise est de 1.033.

La proportion d'*eau* contenue dans l'ensemble, aussi bien que dans les diverses parties de la matière nerveuse, est très variable; elle oscille entre 71 et 83 p. 100 pour le cerveau entier (Lassaigne, Lhéritier et Bibra), entre 64 et 75 p. 100 dans la substance blanche du cerveau, entre 82 et 88 pour la substance grise; la moelle en renferme environ 66 p. 100, et les nerfs 70 à 80 p. 100 (Schlossberger).

La moelle est donc plus riche en substances solides que la masse cérébrale prise dans son ensemble. On doit à Petrowsky (4), à Birkner (5), Bibra (6) et Bourgoin (7) des déterminations de la proportion d'eau dans les deux substances grise et blanche du cerveau; nous les réunissons dans le tableau suivant :

(1) Gscheidlen, *Arch. f. Physiol.*, 1873, t. VIII, p. 172.
(2) Funke, *Medic. Centralbl.*, 1869, p. 721.
(3) Ranke, *Die Lebensbedingungen d. Nerven*, Leipzig, 1868, et *Med. Centralbl.*, 1868, p. 967.
(4) Petrowsky, *Arch. f. Physiol.*, t. VII, p. 367.
(5) Birkner, *in* Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 673.
(6) Bibra, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. LXXXV, p. 201.
(7) Bourgoin, *in* Desprez, *Essai sur la composition chimique du cerveau*, Th. inaugur., Paris, 1877.

Proportion d'eau contenue dans le cerveau, p. 100.

ORIGINE DU CERVEAU	SUBSTANCE BLANCHE	SUBSTANCE GRISE
Bœuf (Petrowsky)	68,35	81,60
Homme (Birkner)	67,86	84,97
Id. (Bibra)	69,19	83,67
Id. Id.	63,54	88,22
Id. (Bourgoin) :		
7 analyses maximum	73,85	82,25
7 analyses minimum	72,93	84,74

En se basant sur la moyenne de ses propres résultats, Bourgoin a calculé qu'un cerveau humain du poids moyen de 1.232 grammes qui, dans son ensemble, contient 79 p. 100 d'eau, renferme les *proportions suivantes des deux substances :*

Substance grise	710gr,5
— blanche	521 ,5
Poids total du cerveau	1232gr,0

ce qui fait un rapport de 58 à 42 sur 100.

Il résulte des recherches de Bibra que, dans la masse cérébrale, les parties les plus riches en matières grasses ou en produits solubles dans l'éther contiennent le moins d'eau, et réciproquement; cette conclusion est corroborée par les nombres consignés ci-dessous :

NATURE DE LA MATIÈRE NERVEUSE	EAU POUR 100	SUBSTANCES solubles dans l'alcool et l'éther
Substance blanche de cerveau	64 à 75	15 à 19
Substance grise	82 à 88	5 à 6,5
Moelle épinière	66	25

Les substances solubles dans l'alcool éthéré sont formées, pour un tiers, de *cholestérine* à côté de laquelle on trouve des graisses neutres en petite quantité, et des *lécithines* dans la proportion de 3 à 4 centièmes du poids de la pulpe cérébrale; ces lécithines sont relativement abondantes dans la matière blanche, qui en renferme jusqu'à 11 p. 100.

Les *matières albuminoïdes* entrent dans la composition de la substance nerveuse dans les proportions suivantes :

Substance blanche	10 p. 100
— grise	7 à 9 —
Nerfs	8 —

La *névrokératine* de Kühne forme environ 1,40 pour 100 de la masse cérébrale fraîche, et les 15 à 20 centièmes du tissu desséché et épuisé par l'alcool et l'éther.

Le cerveau épuisé successivement par l'eau, l'alcool et l'éther laisse, comme résidu, une matière insoluble qui représente de 15 à 20 p. 100 du poids des matières solubles totales, et renferme 2,93 de soufre et 1,6 de cendres p. 100 ; après une digestion prolongée dans un suc gastrique artificiel, cette matière laisse un résidu final insoluble, mélange de *nucléine* soluble dans la soude à 1/50e (0,20 à 0,29 p. 100 de cerveau frais (Baumstark) et de névrokératine (1,40 p. 100).

Von Jaksch a retiré 3 grammes de nucléine du cerveau d'un adolescent de 16 ans. Geoghagen en a fixé la proportion moyenne (4 analyses), dans la pulpe cérébrale, à 1,4 p. 1000.

Les analyses un peu détaillées de la matière cérébrale sont peu nombreuses ; après avoir rappelé celle de Gobley, nous citerons celles plus exactes de Petrowski qui a comparé les substances blanche et grise.

Gobley a donné le premier, du cerveau, la composition moyenne suivante :

Eau	80,0
Albumine et céphaline	8,0
Cholestérine	1,0
Cérébrine	3,0
Lécithine	5,5
Matières extractives	1,5
Sels	1,0
	100,0

Sous le nom de *céphaline*, Gobley désigne un produit qui forme les 7/100e de la masse cérébrale, et qui ne paraît autre que de la matière albuminoïde coagulée et insoluble dans l'eau.

Composition du cerveau (Petrowski).

100 DE CERVEAU FRAIS RENFERMENT	SUBSTANCE BLANCHE	SUBSTANCE GRISE
Eau	68,35	81,60
Matières solides	31,65	18,40
100 DE CERVEAU DESSÉCHÉ CONTIENNENT		
Albumine et collagène	24,73	55,38
Lécithine	9,90	17,24
Cholestérine et graisses	51,91	18,68
Cérébrine	9,55	0,53
Matières insolubles	3,34	6,71
Sels	0,57	1,46

Baumstark, dans ses analyses, a dosé les proportions de *nucléine* et de *névro-*

kératine dans les deux substances; voici ses résultats p. 100 de substance fraîche :

	SUBSTANCE BLANCHE	SUBSTANCE GRISE
Nucléine.	0,29	0,20
Névrokératine	1,89	1,04

La *substance blanche* et la *substance grise* diffèrent donc notablement dans leur composition, ainsi que le montre nettement l'analyse de Petrowski. Comme éléments solides non volatils, la cholestérine et les graisses dominent dans la première, tandis que ce sont les matières albuminoïdes qui l'emportent dans la seconde.

La proportion de lécithine de la substance grise est presque le double de celle qui existe dans la substance blanche; or, Bibra avait démontré depuis longtemps que l'extrait éthéré de la première est plus riche en phosphore que celui de la seconde. Par contre, la substance blanche contient presque toute la cérébrine dont la moyenne, dans la masse entière du cerveau, est d'environ 3 à 4 p. 100 et qui n'est qu'à l'état de traces dans la substance grise.

Bibra a prouvé également que la *moelle épinière* renferme moins d'eau, plus de principes solubles dans l'éther et, parmi ces principes, plus de cholestérine que le cerveau; en revanche, l'extrait éthéré de ce dernier est plus riche en phosphore que celui de la moelle; ces observations s'appliquent aussi bien à l'homme qu'aux animaux d'espèces très diverses sur lesquels ont porté les expériences de l'auteur.

Bibra (1) a dosé le *phosphore organique* contenu dans l'extrait éthéré, lequel appartient à la lécithine; l'extrait éthéré mélangé de carbonate de soude et de nitre est calciné; les cendres renferment le phosphore oxydé et transformé en phosphate alcalin qu'on dose.

Il a trouvé, dans 100 parties d'extrait éthéré sec, provenant de la moelle allongée du cervelet du pont de Varole, des hémisphères cérébraux, du corps strié et des nerfs optiques, des quantités de phosphore variables de 1,54 à 1,83, soit 1,68 en moyenne.

La substance blanche contient de 1,54 à 1,82 de phosphore p. 100 d'extrait éthéré, et la substance grise de 1,83 à 2,33; ces résultats sont d'accord avec les dosages de lécithine faits par Petrowski.

La proportion d'inosite extraite par Neukomm, du cerveau du bœuf, oscille entre 0,1 et 0,8 p. 1.000.

(1) Bibra, *Vergl. Unters, ü. d. Gehirn d. Menschen ü. d. Wirbelthiere*, Mannheim, 1854. *Uber d. Rückenmark u. d. Nerven, Ann. d. Chem. und Pharm.*, t. XCI, p. 1.

VII. MATIÈRES MINÉRALES DU CERVEAU.

Les éléments minéraux forment environ 0,027 du cerveau frais, suivant Breed; ces éléments, obtenus par l'incinération brutale de la matière organique, ne représentent pas exactement les sels minéraux qui préexistent réellement dans les tissus nerveux. Et tous les dosages effectués dans ces conditions sont entachés de la même erreur due à la cause suivante : pendant la calcination de la masse cérébrale, le phosphore de la lécithine se transforme en acide phosphorique qui déplace l'acide carbonique provenant de la destruction des sels organiques et même l'acide chlorhydrique des chlorures : d'où un résultat exagéré pour le chiffre de l'acide phosphorique, et une perte pour les chlorures et les carbonates.

Aussi, au lieu de citer les analyses des cendres du cerveau faites après incinération directe de la matière organique, nous contenterons-nous d'insister sur les résultats principaux qui en ressortent, savoir : 1° un grand excès d'acide phosphorique dans les cendres du cerveau comme dans celles du muscle et du jaune d'œuf; 2° un excès relatif des sels potassiques par rapport aux sels sodiques.

Pour éviter la cause d'erreur dont nous avons parlé, Geoghagen (1) a proposé la méthode opératoire qui suit, pour extraire et analyser les sels minéraux réels du tissu nerveux.

Procédé d'analyse de Geoghagen. — La matière nerveuse débarrassée de ses enveloppes, broyée dans un mortier, est abandonnée pendant 48 heures en macération dans de l'alcool à 80°; on renouvelle l'opération quatre fois de suite, avec de nouvel alcool. Les liquides alcooliques réunis sont distillés, et l'extrait évaporé à sec au bain-marie est épuisé par l'éther chaud jusqu'à ce que celui-ci ne donne plus de résidu par l'évaporation.

La pulpe cérébrale est ensuite épuisée par l'éther froid, puis par l'alcool marquant 90 centésimaux en opérant à 75°, puis enfin par de l'eau distillée à trois reprises différentes.

Le résidu insoluble est ensuite traité par l'acide chlorhydrique étendu à 3 p. 100 qui dissout les phosphates, puis desséché, mélangé intimement à du carbonate de baryum, et finalement incinéré dans une capsule de platine.

Pendant la calcination, l'acide phosphorique qui provient de la nucléine se combine au baryum, et les cendres renferment, outre le phosphate de baryum formé, du calcium, du magnésium et du phosphate de fer.

L'éther chaud a enlevé à l'extrait alcoolique primitif la cholestérine et la lécithine, tandis que l'alcool chaud a dissout la cérébrine et la lécithine combinées qui restaient dans la pulpe cérébrale.

Les solutions aqueuses réunies et évaporées sont ajoutées à la partie de

(1) Geoghagen, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 338.

l'extrait obtenu par l'alcool froid qui a été épuisé par l'éther : le mélange renferme presque tous les sels. On le calcine à une température peu élevée ; le produit repris par l'eau donne une solution alcaline des carbonates, sulfates et phosphates de calcium, potassium et sodium.

Il ne reste plus qu'à procéder à l'analyse des deux résidus de calcination, et à tenir compte du sel barytique ajouté.

Geoghagen a effectué, par son procédé, quatre analyses distinctes des matières minérales du cerveau, en opérant sur des quantités de 500 et 600 grammes de matière. Le tableau suivant résume et interprète ses résultats :

Sels minéraux contenus dans le cerveau (Geoghagen).

NATURE DES ÉLÉMENTS	POIDS DES ÉLÉMENTS CONTENUS dans les quantités suivantes de cerveau :			
	600gr	500gr	500gr	500gr
Sulfate de potassium	0,411	0,184	0,246	0,218
Chlorure de potassium	2,524	0,904	2,776	2,038
Phosphate de potassium	0,266	0,052	0,472	0,534
Carbonate de sodium	1,148	0,382	0,440	0,748
Phosphate de sodium	1,752	0,824	2,212	1,148
Phosphate de chaux	0,013	0,052	0,036	0,056
Phosphate de magnésie	0,084	0,340	0,300	0,360
Phosphate de fer	0,010	0,096	0,048	0,016

On voit que les *éléments* minéraux qui *prédominent* dans le cerveau sont les sels de potassium, chlorure, phosphate et sulfate, après lesquels viennent les phosphate et carbonate de soude.

Il y a, dans cette prédominance des sels potassiques, un trait de ressemblance de plus, entre le cerveau et le muscle, à ajouter à l'analogie des produits azotés de dénutrition parmi lesquels on trouve, pour les deux tissus, la xanthine, l'hypoxanthine, la guanine, la créatine, etc.

On a signalé la présence d'une trace de *fluor* dans les cendres du cerveau (Horsford) (1).

VIII. ÉTUDE DES ÉLÉMENTS CONSTITUANTS DU TISSU NERVEUX.

Nous suivrons, dans cette étude, l'ordre que nous avons adopté pour l'énumération des substances qui entrent dans la composition générale de la masse cérébrale.

(1) Horsford, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXLIX, p. 202.

1. MATIÈRES ALBUMINOÏDES ET DÉRIVÉS.

Les *matières albuminoïdes* du cerveau sont au nombre de *trois*, ainsi qu'on l'a dit précédemment.

La première entre dans la composition du cylindre-axe aussi bien que de la cellule nerveuse ; on l'obtient en faisant macérer la pulpe cérébrale dilacérée dans une solution aqueuse de chlorure de sodium au dixième. La solution présente la plupart des caractères de la *myosine*.

La seconde se trouve dans la solution aqueuse obtenue par macération du cerveau dans de l'eau distillée ; cette solution, chauffée à 74°, donne un coagulum floconneux constitué par la *sérine*.

Enfin, la troisième reste dans les eaux mères de coagulation de la sérine par la chaleur, et ne devient insoluble, à son tour, qu'après addition d'acide acétique ; ces caractères sont ceux d'un *albuminate alcalin*.

La *névroglie* constituée par du tissu conjonctif est de nature *gélatinigène ;* il n'y a rien à en dire de particulier.

NÉVROKÉRATINE.

Cette matière, découverte par Ewald et Kühne (1877) (1), constitue un squelette particulier au tissu nerveux ; elle est formée de lames cornées fixées sur la gaine de Schwann ou névrilemme, mais paraît exister aussi dans la cellule nerveuse ; aussi la trouve-t-on non seulement dans les fibres nerveuses, mais aussi dans la substance grise du cerveau. Elle existerait également dans la rétine.

Elle forme le résidu du tissu nerveux épuisé successivement par tous les dissolvants neutres, alcool, éther, eau, puis soumis à l'action des sucs digestifs, gastrique et pancréatique, et finalement traité par la soude à 2 p. 1000. Il faut arriver, en effet, à éliminer l'albumine, le collagène, l'élastine et la nucléine, les graisses et enfin les éléments propres au tissu nerveux, c'est-à-dire le protagon, la lécithine, la cérébrine et la cholestérine.

Kühne et Chittenden (2), qui ont repris l'étude de la névrokératine dans un long travail tout récent, proposent deux méthodes pour la préparer ; elles diffèrent l'une de l'autre par l'ordre dans lequel on élimine les principes spéciaux de la substance nerveuse et les matières protéiques digestibles.

a) *Préparation par digestion artificielle après élimination des principes spéciaux.*

La pulpe provenant de cerveaux humains broyés est épuisée successivement par l'alcool froid puis bouillant, par l'éther, soumise à l'action d'un suc gas-

(1) Ewald et Kühne, *Jahresb. f. Thierch.*, t. VII, p. 302, 1877.
(2) Kühne et Chittenden, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVI, p. 291-323, 1890.

trique très actif, puis d'une digestion trypsique, mise en macération dans une solution de soude à 0,5 p. 1000 pour dissoudre la nucléine, bouillie de nouveau avec de l'alcool, traitée une fois encore par la soude, et enfin épuisée par l'alcool et l'éther.

b) *Préparation par digestion avant élimination des principes spéciaux.*

Les cerveaux broyés sont mis immédiatement en digestion dans une solution chlorhydrique de pepsine, broyés de nouveau, remis encore au contact du liquide digestif, agités à plusieurs reprises dans un appareil à séparation avec de l'acide chlorhydrique étendu, puis de l'éther. La bouillie est ensuite épuisée, à chaud, successivement par l'alcool, la benzine, le chloroforme et enfin par la lessive alcaline.

Les auteurs ont fait l'analyse de cinq échantillons de névrokératine préparés par leurs procédés et ont obtenu :

Composition centésimale de la névrokératine (Kühne et Chittenden).

	I	II	III	IV	V	POILS DE LAPINS digérés
C.	56,11	56,29	56,82	58,45	57,29	49,45
H.	7,33	7,26	7,54	8,02	7,54	6,52
Az	14,32	14,06	13,04	11,46	12,90	16,81
S.	1,88	1,63	1,73	1,87	2,24	4,02
Cendres . . .	1,21	0,89	1,55	0,74	2,38	1,01

Propriétés. — La névrokératine est une substance d'aspect corné, mais distincte de la kératine ordinaire, comme en témoignent les chiffres de la dernière colonne du tableau précédent, qui sont relatifs à la kératine des poils de lapin préparée comme la névrokératine, d'après le deuxième procédé.

Elle renferme de 1,63 à 2,24 de soufre ; sous l'influence de la chaleur, elle fond, répand l'odeur de corne brûlée, brûle avec flamme éclairante et laisse de 0,94 à 2,38 p. 100 de cendres.

Insoluble dans tous les dissolvants neutres, dans les acides et les alcalis étendus, réfractaire à l'action des sucs digestifs, elle n'est attaquée et dissoute que par l'acide sulfurique concentré ou par la potasse concentrée et chaude, moins facilement cependant que la corne de bœuf.

La solution potassique, neutralisée par l'acide acétique, donne un précipité plus abondant que la corne.

L'ébullition avec l'acide sulfurique très étendu en dissout les 4/5ᵉ et donne moins de tyrosine et plus de leucine que la kératine du tissu corné et épidermique qui, par contre, est presque complètement dissoute.

La névrokératine est à peine attaquée par l'acide acétique cristallisable, même à 150°.

Kühne et Chittenden ont fait quelques essais de dosage de la névrokératine et ont trouvé :

	NÉVROKÉRATINE p. 100
Plexus brachial (femme de 72 ans)	0,316
Couche superficielle du cervelet (jeune homme de 21 ans)	0,321
Substance blanche cérébrale	2,240
Substance grise	0,327

Un calcul approximatif donne les proportions suivantes de névrokératine contenue dans :

La substance des nerfs, desséchée et privée de myéline (1)			1,91 p. 100
La substance grise,	Id.	Id.	3,22 —
La substance blanche,	Id.	Id.	33,77 —

Les auteurs ont encore étudié les réactions microchimiques de la névrokératine dans les filets nerveux.

NUCLÉINE.

Présence dans l'organisme. — La nucléine a été découverte par Miescher (2) dans les globules de pus; puis, plus tard, le savant allemand l'a trouvée dans le jaune d'œuf et dans le sperme de certains animaux (saumon, carpe, taureau); Plosz (3) l'a rencontrée ensuite dans les cellules du foie et dans les globules elliptiques à noyau du sang des oiseaux et des serpents; il insiste sur le fait de son absence dans les globules discoïdes et sans noyau des mammifères.

La nucléine existe également dans le cerveau (Hoppe-Seyler) (4), (von Jaksch), dans la caséine de lait (Lubavin) (5), dans les globules de levure de bière (Hoppe-Seyler) (6), dans les crachats de la phtisie (0,1-0,33 par jour) et surtout de la pneumonie (Kossel) (7).

On a retiré d'un grand nombre de graines oléagineuses (arachides, colza, cotonnier, pavot, etc.) (Klinkenberg) (8), des moisissures (Stutzer) (9), et de beaucoup de noyaux de cellules végétales (Zacharias) (10), une substance azotée et phosphorée insoluble dans les divers dissolvants neutres, acides ou basiques étendus, réfractaire à l'action du suc gastrique, et qui paraît analogue à la nucléine.

Enfin, chez l'homme, Hoppe-Seyler a trouvé de la nucléine dans une tumeur papillomateuse, et Landwehr a réussi à l'extraire du mucus des liquides de synoviale.

(1) Sous le nom de myéline, les auteurs comprennent l'ensemble des principes immédiats propres à la substance nerveuse, protagon, lécithine, cérébrine, cholestérine, etc.
(2) Miescher, *Medic. chem. Untersuch.*, von Hoppe-Seyler, p. 441, 502; — *Jahresber. Thierchem.*, t. IV, p. 337, 1874.
(3) Plosz, *Medic. chem. Untersuch.*, p. 461.
(4) Hoppe-Seyler, *Medic. chem. Untersuch.*, p. 489.
(5) Lubavin, *Medic. chem. Untersuch.*, p. 463.
(6) Hoppe-Seyler, *Medic. chem. Untersuch.*, p. 500.
(7) Kossel, *Zeitsch. f. Klin. Medic.*, t. XIII, p. 149-162, 1887.
(8) Klinkenberg, *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, t. VI, p. 155 et 566.
(9) Stutzer, *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, t. VI, p. 572; — *Jahresber. f. Thierch.*, 1880, p. 317.
(10) Zacharias, *Jahresber. f. Tierchem.*, t. XI, p. 99, 1881.

Kossel (1), qui s'est livré à une étude toute spéciale de la nucléine, la considère comme un des éléments caractéristiques des noyaux cellulaires en général; son opinion est corroborée par les résultats mentionnés précédemment, que Plosz a obtenus avec les globules du sang; elle existe aussi bien dans le règne végétal que chez les animaux; remarquons qu'elle existerait cependant dans le lait et dans la levure de bière qui sont dépourvus de noyaux cellulaires.

La nucléine de Miescher est une substance azotée et phosphorée, insoluble dans les acides étendus et dans le suc gastrique, à fonction acide; mais il semble que les diverses variétés de ce corps, isolées par les auteurs dans les produits si différents qui ont été énumérés, ne sont pas identiques et qu'il existe plusieurs sortes de nucléines; de fait, les matières obtenues sous ce nom, et considérées comme pures par les divers chimistes, présentent des différences notables dans leur composition élémentaire.

Les quantités de phosphore qu'elles contiennent varient de 2,1 (cerveau) à 9,6 (laitance) p. 100; quelques nucléines sont exemptes de soufre (sperme, lait, laitance); puis le degré de solubilité dans les alcalis n'est pas identique; et enfin l'ébullition avec les acides, parmi les produits de décomposition, ne donne de xanthine et d'adénine qu'avec les nucléines qui proviennent des noyaux des cellules végétales ou animales (Kossel).

D'ailleurs ces corps sont très altérables; et, malgré leur grande richesse en phosphore, les analyses d'échantillons provenant d'une même origine donnent des résultats différents dans les dosages de cet élément, ce qui tient certainement à la facilité extrême avec laquelle la nucléine perd son phosphore à l'état d'acide phosphorique. Worm-Müller a été jusqu'à dire que les nucléines ne sont que des mélanges.

Dans l'état actuel de la science, on peut admettre que la nucléine n'est pas une, mais qu'il existe un groupe de substances voisines qui constituent les *nucléines*, disséminées dans le règne animal et dans le règne végétal, propres surtout, mais non spéciales, aux éléments cellulaires pourvus d'un noyau; ces nucléines, riches en phosphore, sont toutes insolubles dans les acides étendus et dans le suc gastrique, et doivent à leur fonction acide d'exister, dans les noyaux cellulaires, sous la forme d'une combinaison avec deux corps à fonction alcaline, la protamine ou l'adénine.

Il est donc utile, étant donné les divergences qui existent dans leurs propriétés entre les diverses nucléines, et précisément pour mieux faire ressortir ces divergences, d'étudier les variétés principales de ces corps. Cette étude trouverait logiquement sa place dans les chapitres relatifs aux divers tissus ou liquides qui renferment ces composés; mais il en résulterait une dispersion qui rendrait impossible la comparaison de leurs propriétés; c'est la raison qui justifie la réunion, dans ce paragraphe, des diverses nucléines connues.

Nous passerons successivement en revue la nucléine du pus, celle du jaune d'œuf, du sperme, du cerveau, du lait et enfin de la levure de bière.

(1) Kossel, *Zeitschr. f. phys. Chem.*, t. III, p. 284; t. IV, p. 291; t. V, p. 152 et 267; t. VI, p. 422; t. VII, p. 7; t. VIII, p. 395 et 404.

1° Nucléine du pus.

Préparation (1). — Le pus est dilué dans une solution de sulfate de soude renfermant 1 de solution saline saturée pour 9 d'eau ; ce mélange, abandonné au repos, laisse déposer les globules blancs qu'on débarrasse complètement du sérum par deux nouveaux lavages avec la même solution. A défaut de pus, on peut partir de linges à pansement dont on détache les produits purulents avec la solution de sulfate de soude.

Les globules lavés sont épuisés ensuite par l'alcool chaud, puis par l'éther, pour enlever la lécithine et les corps gras, puis soumis pendant 18 heures, à 100°, à l'action d'un bon suc gastrique artificiel obtenu en faisant macérer la muqueuse délacérée d'un estomac de porc dans de l'acide chlorhydrique au 1/100ᵉ ; le résidu grisâtre formé des noyaux des leucocytes, lavé à l'eau, puis à l'alcool, est broyé avec une solution faible de carbonate de soude qui le dissout en partie ; la solution, traitée par les acides, donne un précipité que Miescher nomme *nucléine soluble*, et qui renferme 13,47 p. 100 d'azote.

La partie insoluble dans le carbonate de soude faible constitue la véritable nucléine que dissolvent rapidement les alcalis concentrés ; cette solution, neutralisée par les acides, donne un précipité qui se redissout, facilement cette fois, dans le carbonate de soude étendu. La partie insoluble dans le carbonate de soude faible se dissout aussi dans l'acide chlorhydrique concentré, mais plus lentement que dans les alcalis ; la solution acide récente est précipitée par un grand excès d'eau. Le précipité obtenu dans l'un ou l'autre cas est lavé à l'eau, à l'alcool et à l'éther.

Cette préparation, assez compliquée, doit être menée aussi rapidement que possible, et les lavages effectués à basse température (Miescher).

Kossel, puis Hoppe-Seyler ont supprimé, dans le procédé de Miescher, le traitement par le suc gastrique ; mais les produits qu'ils ont obtenu ne semblent pas exempts de matières albuminoïdes, comme paraît le démontrer leur analyse centésimale que nous mettons en parallèle avec celle de la nucléine de Miescher.

Composition élémentaire de la nucléine du pus.

100 PARTIES RENFERMENT	MIESCHER	KOSSEL	HOPPE-SEYLER
Carbone	»	»	49,58
Hydrogène	»	»	7,10
Azote	13,87 à 14,60	»	15,02
Phosphore	2,50 à 2,60	3,2	2,25
Soufre	1,77 à 2,00	1,6	»

Les proportions de phosphore indiquées ci-dessus correspondent à 5,76-5,96 (Miescher) et à 5,15 (Hoppe-Seyler) d'acide phosphorique p. 100.

La nucléine du pus contient du soufre, comme celle du jaune d'œuf et de la levure. Portée à l'ébullition avec de l'eau, elle perd presque tout son phosphore

(1) Miescher, *Med. Chem. Unters.*, von Hoppe-Seyler, p. 452.

qui se dissout à l'état d'*acide phosphorique*, avec de l'*hypoxanthine* (1 p. 100) et une matière voisine des *substances protéiques* (Kossel).

Cette nucléine paraît presque complètement réfractaire à l'action des sucs digestifs de l'estomac et de l'intestin ; elle traverse l'organisme pour la majeure partie sans être absorbée (Bokay) (1).

La nucléine des globules de sang à noyaux renferme de 6,5 à 7,1 p. 100 de phosphore (sang d'oie), et cède encore à l'eau bouillante de l'acide phosphorique et 1,97 à 2,64 p. 100 d'hypoxanthine (Kossel); elle se rapproche beaucoup de la nucléine des globules de pus.

2° Nucléine du jaune d'œuf.

La nucléine du jaune d'œuf se prépare par le procédé que Miescher a appliqué à l'extraction de la nucléine de la laitance de poisson (voir ci-dessous).

Sous l'influence de l'eau chaude, cette variété de nucléine se dédouble en *acide phosphorique* et en une *matière* de nature *albuminoïde*, sans production d'hypoxanthine.

Bunge (2) a préparé, avec le jaune d'œuf épuisé par l'alcool, l'éther et le suc gastrique, une nucléine ferrugineuse qu'il nomme *hématogène* et qui servirait à la formation de l'hémoglobine pendant l'incubation.

Pour ne pas faire perdre son fer à la combinaison organique, Bunge a modifié la méthode de préparation de Miescher en ne faisant intervenir qu'un suc gastrique à 1 p. 1000 seulement d'acide chlorhydrique, au lieu de 3 à 4 p. 1000, et pendant un temps très court, au lieu des 18 à 24 heures que Miescher laisse les globules de pus en contact avec le liquide acide.

La nucléine hématogène cède le fer qu'elle renferme aux solutions acides un peu concentrées, et aux solutions étendues, mais par un contact prolongé.

La nucléine du jaune d'œuf renferme :

	MIESCHER	BUNGE
Carbone	»	42,11
Hydrogène	»	6,08
Azote	13,5	14,73
Phosphore	6,7 à 7,1	5,19
Soufre	1,0	0,55
Fer	»	0,29

3° Nucléine du sperme ou de la laitance.

Miescher a extrait, de la laitance du saumon, une nucléine qui s'y trouverait en combinaison avec une base organique oxygénée, la protamine (3). Il recommande, pour la préparer, le procédé suivant :

(1) Bokay, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 157.

(2) Bunge, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. IX, p. 49, 1884.

(3) Miescher n'a pu constater la présence de la protamine dans la laitance de la carpe et le sperme du taureau.

La laitance, épuisée par l'alcool bouillant, est traitée par l'acide chlorhydrique dilué à 1 p. 100 qu'on renouvelle tout le temps que le liquide décanté précipite par le cyanure jaune; on enlève ainsi les matières albuminoïdes et la protamine. Le résidu broyé avec de l'eau contenant 5 p. 100 d'acide chlorhydrique, est lavé rapidement par décantation, puis dissout dans un léger excès de soude caustique froide. Après quelques minutes de contact, on jette le tout sur un filtre épais à filtration rapide, et l'on précipite le liquide jaunâtre, à mesure qu'il passe, par la moitié de son volume d'alcool et un léger excès d'acide chlorhydrique. Il se sépare un précipité blanc sous forme de flocons qu'on recueille et met en digestion pendant plusieurs jours dans l'alcool absolu, pour le rendre insoluble dans l'eau; on le lave ensuite à l'eau, à l'alcool et à l'éther.

Le produit final est de la nucléine complètement exempte de matières albuminoïdes qui ont été éliminées par le lavage à l'acide chlorhydrique dilué, ou qui sont restées dans la partie insoluble dans la soude caustique (Miescher) (1).

Cette nucléine a donné, à l'analyse, les chiffres suivants :

Carbone	36,11
Hydrogène	5,15
Oxygène	36,06
Azote	13,09
Phosphore	9,59

Elle est exempte de soufre. Très altérable, elle perd facilement son phosphore au contact de l'eau bouillante qui la décompose en *acide phosphorique* et en *hypoxanthine*.

Elle forme, avec les bases, des combinaisons dont l'une, la combinaison barytique, renferme 21,3 à 22,3 p. 100 de baryum (Miescher) (2).

4° Nucléine du cerveau.

La pulpe cérébrale broyée est mise en digestion pendant plusieurs jours dans de l'alcool fort, puis lavée à l'éther, exprimée, et enfin épuisée par l'alcool bouillant. Le résidu est abandonné, pendant 48 ou 52 heures, au contact d'un suc gastrique artificiel. On traite par la soude étendue la partie restée insoluble; la solution filtrée est précipitée par l'acide chlorhydrique ; le précipité lavé à l'eau acidulée, à l'alcool, puis desséché, constitue la nucléine du cerveau laquelle renferme, d'après von Jaksch (3) :

	I	II
Carbone	50,5	50,6
Hydrogène	7,8	7,4
Azote	13,15	13,21
Phosphore	2,1	1,71

Cette variété de nucléine, exempte de soufre, donnait faiblement la réaction du biuret par le sulfate de cuivre et la potasse, mais aucune coloration par le

(1) Miescher, *Jahresb.*, *f. Thierch.*, t. IV, p. 344, 1874.
(2) Miescher, *Jahresb.*, *f. Thierch.*, t. IV, p. 337, 1874.
(3) Von Jaksch, *Arch. f. Physiol.*, t. XIII, p. 469.

réactif de Millon. Le chiffre de phosphore paraît trop faible; et la perte tient sans doute au séjour trop prolongé de la substance dans le suc gastrique.

5° Nucléine du lait.

Lubavin (1) a extrait la nucléine du lait par un procédé semblable à celui qu'avait employé von Jaksch pour le cerveau, et que nous venons de résumer.

Le fromage blanc récemment coagulé est privé de ses corps gras par l'éther, puis soumis pendant 48 heures à une digestion pepsique; le résidu insoluble, qui constitue la dyspeptone de Meissner, lavé à l'eau froide, puis chaude, est traité par le carbonate de soude à 1 p. 100; la solution filtrée, neutralisée par un léger excès d'acide chlorhydrique, donne un précipité de nucléine qu'on lave à l'eau, à l'alcool, puis à l'éther, et enfin qu'on dessèche.

La caséine donne ainsi 0,17 p. 100 de nucléine qui contient :

Carbone	48,5
Hydrogène	7,1
Azote	13,3
Phosphore	4,6

Elle est exempte de soufre. Chauffée à 110° après avoir été desséchée à la température ordinaire, elle reste soluble dans les alcalis très dilués, tandis que la nucléine humide, traitée de la même façon, devient partiellement insoluble.

Elle est réfractaire à l'action du suc gastrique, même après plusieurs semaines de digestion.

Au contact de l'eau bouillante, la nucléine du lait perd également une partie de son phosphore à l'état d'*acide phosphorique*, et donne naissance à deux substances, l'une soluble et de nature *albuminoïde*, l'autre insoluble; dans ses produits de décomposition, on ne trouverait pas d'hypoxanthine (Lœw).

Lubavin a été conduit à admettre, par de nouvelles recherches (2), que la nucléine qu'il a retirée du lait est un mélange d'au moins deux substances : l'une est phosphorée; l'autre, exempte de phosphore et qui correspond peut-être à la substance soluble, de nature albuminoïde, qui résulte de l'action de l'eau bouillante sur la nucléine, se précipite la première lorsqu'on neutralise très lentement par les acides dilués la solution de nucléine dans le carbonate de soude au 1/100e.

6° Nucléine de la levure.

Découverte par Hoppe-Seyler (3), puis niée par Lœw et Nægeli (4), la présence de la nucléine dans la levure a été ensuite reconnue réelle par Lœw (5) qui en a étudié les produits de décomposition sous l'action de l'eau bouillante.

Pour la préparer, on délaye la levure dans l'eau; après quelques heures, on

(1) Lubavin, *Med. chem. Untersuch.*, fasc. IV, p. 463, 1871; — *Ber. der deutsch. chem. Gesellsch.*, 1877, t. X, p. 2237.
(2) Lubavin, *Bull. soc. chim.*, t. XXXIV, p. 44.
(3) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 427.
(4) Nægeli et Lœw, *Journ. prakt. Chem.* (2), t. XVII, p. 403.
(5) Lœw, *Pfluger's Archiv.*, t. XXII, p. 62.

décante et on lave de nouveau à deux ou trois reprises, par décantation ; la levure essorée est délayée dans de la soude très étendue; on filtre aussitôt en laissant tomber le liquide dans de l'acide chlorhydrique faible. Il se forme un précipité qui tombe au fond du vase et qu'on lave à l'acide très dilué, d'abord par décantation, puis sur un filtre; on lave ensuite à l'alcool froid, puis on épuise le produit par de l'alcool bouillant et on le sèche (Kossel) (1).

La nucléine de la levure renferme :

	HOPPE-SEYLER	KOSSEL
Carbone.	43,0	40,8
Hydrogène	6,1	5,4
Azote	15,3	16,0
Phosphore	2,6	6,2
Soufre	»	0,38

La nucléine de la levure a été longuement étudiée par Kossel (2). Desséchée dans le vide, elle perd 3,54 p. 100 de son poids à 120° et 7,38 à 140° ; elle commence à s'altérer vers 140° et brunit à 160°.

Elle présente une réaction acide et ne donne qu'une faible coloration violette avec la potasse et le sulfate de cuivre. Elle n'est attaquée et dissoute par le suc gastrique artificiel qu'au bout de douze heures.

Traitée par l'eau bouillante, la nucléine récemment précipitée se dissout entièrement et se décompose en donnant de l'*acide phosphorique* et une *matière albuminoïde* qui possède les réactions de la syntonine; mais si la nucléine a été lavée à l'alcool, elle laisse, dans les mêmes conditions, une partie insoluble dans l'eau qui ne se dissout pas davantage dans l'acide chlorhydrique concentré, même à chaud, mais seulement dans la soude caustique à 100°; ce résidu insoluble possède à peu près la composition des matières albuminoïdes, avec une proportion de carbone un peu plus grande; cependant elle ne paraît pas attaquée par le suc gastrique (Nœgeli et Lœw).

A côté de l'acide phosphorique, la solution aqueuse de la nucléine de levure renferme des *peptones*, de la xanthine et surtout de l'*hypoxanthine* dans la proportion de 1 à 2 p. 100 du poids de nucléine, proportion qui, d'après Lœw, peut atteindre 5,6 p. 100.

Elle contient encore de l'adénine dans la proportion de 0,5 p. 100 du poids de nucléine.

Schützenberger a trouvé, dans les produits de la levure abandonnée à elle-même, de la xanthine, de l'hypoxanthine et de la guanine; il est naturel de supposer que ces produits, que l'on rencontre aussi dans les organes glandulaires et les tissus de l'homme et des animaux, proviennent de la nucléine au même titre que l'hypoxanthine et la xanthine qui résultent de sa décomposition sous l'influence de l'eau bouillante.

Propriétés de la nucléine.

La nucléine fraîchement précipitée est une substance blanche, amorphe, légère-

(1) Kossel, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. III, p. 284.

(2) Kossel, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. III, p. 284 ; t. IV, p. 290; t. V, p. 152 et 267; t. VI, p. 422; t. VII, p. 7; 1879-1882.

ment soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool même étendu et dans les acides dilués. La solution aqueuse, faiblement dyalisable, est troublée par les acides.

Sous l'influence de la chaleur, elle se colore en brun un peu au delà de 100°, se décompose et laisse un résidu charbonneux, difficile à incinérer, qui cède à l'eau de l'acide métaphosphorique.

Elle se dissout avec la plus grande facilité dans les alcalis, l'ammoniaque, la soude, le carbonate de soude et même le phosphate de soude. Grâce à sa réaction (elle rougit le tournesol humide) et à son caractère franchement acide, elle décompose les carbonates alcalins (Lubavin) (1) et sature parfaitement les bases alcalines; la solution neutralisée reprend une réaction acide par l'addition d'un excès de nucléine.

La solution dans les alcalis est précipitée par les acides, sans décomposition de la nucléine.

La nucléine est également dissoute par les acides chlorhydrique et nitrique concentrés. La solution nitrique ne se colore pas en jaune, comme celle des matières albuminoïdes; d'ailleurs la nucléine ne donne rien avec le réactif de Millon, sauf les variétés qui, dans leurs produits de dédoublement, contiennent des matières albuminoïdes et qui sont colorées plus ou moins facilement en rouge; la solution chlorhydrique, immédiatement précipitable par l'eau en excès, ne l'est plus après quelques minutes de contact.

La nucléine résiste aussi bien à la digestion pancréatique qu'à la digestion gastrique (Bokay) (2), d'où l'on peut induire que son rôle alimentaire est nul.

La nucléine est gonflée par le chlorure de sodium, et donne avec lui une gelée.

Au contact de l'eau, elle s'altère très rapidement, et perd la majeure partie de son phosphore qui se dissout à l'état d'acide phosphorique; cette décomposition est activée par la chaleur. A côté de l'acide phosphorique, le liquide renferme des substances protéiques, de la xanthine, de l'hypoxanthine et de l'adénine, du moins pour les nucléines qui proviennent des noyaux cellulaires; Kossel a démontré, en effet, que les nucléines du lait et des œufs non couvés ne donnent ni hypoxanthine, ni adénine.

Classification des nucléines. — On peut d'ailleurs répartir les variétés diverses de nucléines, d'après la nature de leurs produits de décomposition parmi lesquels se trouve *toujours* l'acide phosphorique, en trois classes bien distinctes :

1° Les nucléines qui se décomposent en acide phosphorique et en albumine :
Nucléines du *jaune d'œuf*, de la *caséine*.

2° Celles qui se dédoublent en acide phosphorique et en hypoxanthine :
Nucléines de la *laitance* et du *sperme*.

3° Les nucléines qui, outre l'acide phosphorique, donnent à la fois de l'albumine et de l'hypoxanthine :
Nucléines des *globules de pus* et des *globules de sang à noyau*, nucléine de la levure.

Les solutions neutres de nucléine (dans les alcalis), additionnées de 40 p. 100

(1) Lubavin, *Deutsch. chem. Gesellsch.*, t. X, p. 2237.
(2) Bokay, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. I, p. 157, 1877.

d'alcool, donnent, avec les chlorures de baryum, de calcium, de magnésium, de zinc, le sulfate de cuivre, l'azotate d'argent, des précipités de nucléinates terreux et métalliques.

La solution neutre de nucléine dans l'ammoniaque, versée dans la solution d'un sel de protamine, y détermine la production d'un précipité pulvérulent, dense, insoluble dans l'eau et l'ammoniaque, soluble dans les alcalis caustiques, qui apparaît au microscope sous la forme de petites masses sphériques, fortement réfringentes et ressemblant beaucoup, d'après Miescher, aux noyaux cellulaires. La combinaison de nucléine et de protamine, insoluble dans l'ammoniaque mais soluble dans les alcalis fixes, se gonfle dans le sel marin et forme une gelée mucilagineuse; elle se rapproche beaucoup de la matière qui constitue l'enveloppe des têtes des spermatozoïdes.

Acides nucléiniques. — Sous le nom d'*acides nucléiniques*, R. Altmann (1), désigne des combinaisons phosphorées organiques qu'on peut extraire des diverses variétés de nucléines et qui présentent, par rapport à ces dernières, une teneur beaucoup plus forte en phosphore. Ces acides sont solubles dans les alcalis et dans l'acide acétique en excès; cette dernière solution forme, avec les matières albuminoïdes, une combinaison insoluble qui constitue une *nucléine*. Ces acides nucléiniques ne contiennent du soufre qu'à l'état d'impureté protéique; ils se présentent sous l'aspect d'une poudre blanche qui contient jusqu'à 9,5 p. 100 de phosphore.

L'auteur indique les précautions à suivre pour préparer ces corps à l'état de parfaite pureté, et décrit les procédés qui permettent de les extraire de la levure, du thymus, du jaune d'œuf, de la laitance de saumon ; en général la substance primitive est d'abord traitée par les alcalis étendus ; la solution alcaline est précipitée par un excès d'acide acétique, et le liquide filtré additionné d'acide chlorhydrique et d'alcool, laisse enfin l'acide nucléinique se séparer à l'état insoluble.

Altmann pense que Liebermann (2), qui a envisagé la nucléine comme une combinaison d'albumine avec l'acide métaphosphorique, a eu vraisemblablement entre les mains des solutions d'acide nucléinique qui lui ont permis d'effectuer ses synthèses de la nucléine. Voici, en effet, comment Liebermann opère : on épuise, par exemple, des jaunes d'œuf par l'alcool et l'éther, dessèche le résidu, et l'arrose sur un filtre avec de l'acide chlorhydrique dilué; le filtratum renferme de l'acide métaphosphorique, dit l'auteur, et donne, avec une solution d'albumine, un précipité abondant qui présente toutes les réactions de la nucléine (3).

A la suite d'expériences variées ayant pour but d'introduire, dans le précipité

(1) Altmann, *Du Bois Raymond's Archiv.*, *phys. Abtheil.*, 1889, p. 524-536.

(2) Liebermann, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXI, p. 598-600, 1888, et *Pflüger's Archiv.*, t. XLVII, p. 155-160, 1890 (démonstration de la présence de l'acide métaphosphorique dans la nucléine de la levure).

(3) Liebermann a montré que la nucléine artificielle, mise en contact des réactifs de coloration usités en micrographie, bleu de méthyle, hématoxyline, safranine, picrocarmin, etc., prend les mêmes teintes que les noyaux cellulaires qui renferment des nucléines naturelles (*Thierärztl. Jahresb.*, t. II, p. 53, 1889). Pohl a suivi les indications de Liebermann pour préparer les variétés suivantes de nucléines artificielles : la serumalbuminnucléine et l'hémialbuminosenucléine, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 292-297, 1888).

précédent, de la xanthine, de la guanine et de l'hypoxanthine, Liebermann (1) a observé que les nucléines artificielles ainsi préparées cédaient facilement, à des dissolvants appropriés, la xanthine et la guanine, comme le fait la nucléine de levure; en revanche, il n'a pu introduire l'hypoxanthine dans la molécule de ses nucléines synthétiques, et il en conclut que l'hypoxanthine que Kossel envisage comme un produit de dédoublement normal des nucléines naturelles provient de corps étrangers qui leur sont mélangés.

Rôle physiologique de la nucléine; son origine. — La nucléine paraît se trouver à l'état naturel, grâce à sa fonction acide, non pas libre, mais en combinaison soit avec la protamine comme dans la laitance et le liquide spermatique (Miescher), soit avec l'adénine dans les noyaux cellulaires ordinaires (Kossel), soit enfin avec les matières albuminoïdes dans les nucléo-albumines dont la caséine est le type (Hammarsten) (2). Elle est donc très répandue dans l'organisme, bien que sa quantité absolue soit faible, et se rencontre presque partout accompagnée d'une autre matière phosphorée, la lécithine.

On ne sait rien encore de certain sur son mode de formation ; car si l'on peut faire dériver la plupart de ses éléments des matières albuminoïdes, il n'en est plus de même de la grande proportion de phosphore qu'elle renferme. Elle paraît, en tout cas, un élément fondamental des noyaux des cellules les plus diverses, aussi bien dans le règne végétal que dans le règne animal, et sa présence explique le rôle si important des phosphates dans la nutrition cellulaire.

Miescher (3) s'est appuyé sur l'augmentation notable des ovaires du saumon, pendant la longue abstinence qu'il observe pendant toute la durée de sa migration dans le Rhin, coïncidant avec la disparition d'une partie équivalente des éléments de la musculature de l'animal, pour conclure que la nucléine et la lécithine, si abondantes dans les œufs des poissons, prennent naissance aux dépens des matières albuminoïdes, des graisses et des phosphates des muscles. Cette conclusion est d'accord avec l'existence de la nucléine dans le lait qui est un produit de sécrétion formé aux dépens des éléments des tissus de la nourrice.

La nucléine est-elle ou non assimilable? il semble que la seconde hypothèse soit la seule exacte, par suite de la résistance extrême que paraît opposer ce corps aux sucs digestifs; mais Bunge (4) fait remarquer, à ce propos, qu'une affirmation quelconque est impossible d'une manière absolue, en l'absence de dosages comparatifs de la nucléine dans les aliments et dans les fèces; rien ne prouve, dès lors, qu'elle soit complètement inassimilable.

La nucléine donne, comme produits de décomposition, des corps azotés parmi lesquels on trouve la xanthine, l'hypoxanthine, la guanine et l'adénine; c'est donc avec raison que Kossel dit que les composés azotés cristallisables que l'on trouve dans les diverses glandes et dans le tissu musculaire peuvent, jusqu'à un certain point, être considérés comme dérivant de la nucléine, et non plus seulement des matières albuminoïdes.

On ignore complètement le rôle physiologique des nucléines.

(1) Liebermann, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1889, p. 210 et 225.
(2) Hammarsten, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, 1883, t. VII, p. 227.
(3) Miescher, *Arch., f. Anat. u. physiol.*, *Anat. Abtheil.*, 1881, p. 193.
(4) Bunge, *Ch. biol.*, trad. franç., 1891, p. 84.

LÉCITHINE.

Présence dans l'organisme. — La lécithine a été découverte, en 1846, dans le jaune d'œuf, par Gobley qui en signala également la présence dans les œufs et la laitance de la carpe, dans le cerveau, le sang veineux et la chair de certains mollusques. Elle a été trouvée dans la bile par Strecker.

La lécithine est très répandue dans l'organisme; elle existe dans la rétine, les nerfs, les muscles, la graisse, le cristallin, les globules de sang et de pus, les spermatozoïdes, dans certains néoplasmes à évolution rapide, et dans la plupart des liquides animaux, sang, lymphe, chyle, bile, lait, etc.

On peut dire qu'elle existe partout où l'on trouve des corps gras phosphatiques.

Voici d'ailleurs les proportions de lécithine p. 100, contenues dans les divers tissus, organes et liquides de l'organisme :

Richesse en lécithine des tissus, organes et liquides animaux.

100 PARTIES CONTIENNENT	DE LÉCITHINE
Cerveau, substance blanche	11,00
— — grise	2,50
Rétine	2,48
Cristallin	0,23
Spermatozoaires	1,50
Globules rouges	0,75
Jaune d'œuf	6,80
Sang, veine porte	0,24
— , veine hépatique	0,29
Chyle	0,08
Bile humaine	0,017-0,053
Pus	0,015-0,056

La lécithine fait également partie des tissus et organes végétaux (1). On en a constaté la présence dans les graines, les bourgeons, les levures, les champignons, les spores. Heckel et Schlagdenhauffen (2) l'ont trouvée dans la moutarde blanche et noire, dans les huiles de Jéquirity et de Fedegosa, dans diverses feuilles et racines.

En résumé, la lécithine est très répandue dans tous les éléments cellulaires à vitalité énergique et en voie de développement; elle est le plus souvent accompagnée par la cholestérine, sans qu'on puisse trouver une raison à ce fait.

Préparation. — C'est généralement le jaune d'œuf que l'on emploie de préférence, pour l'extraction de la lécithine; les procédés utilisés dans ce but sont assez nombreux; Gobley, Strecker, Hoppe-Seyler, Diakonow se sont occupés successivement de la question :

(1) Voir, pour son extraction : Schultze et Libiernik, *Deutsch. chem. Gesellsch.*, t. XXIV, p. 71, 1891.

(2) Heckel et Schlagdenhauffen, *Compt. rend.*, t. CIII, p. 388.

1° **Procédé de Strecker** (1). — On épuise les jaunes d'œufs par l'alcool éthéré chaud, on filtre, puis on évapore les solutions pour chasser l'éther, et l'on ajoute au résidu de l'alcool fort jusqu'à ce qu'il ne se précipite plus de corps huileux. La solution alcoolique jaune, filtrée, additionnée de chlorure de platine en solution acidulée par l'acide chlorhydrique, donne un précipité floconneux jaune de chloroplatinate, qu'on recueille sur filtre et lave à l'alcool. Le sel double, dissous dans l'éther, est traité par l'hydrogène sulfuré qui le décompose avec mise en liberté de chlorhydrate de lécithine. Ce dernier, après filtration et évaporation du véhicule, se présente sous l'aspect d'une masse cireuse; sa solution, traitée par l'hydrate d'oxyde d'argent, donne un précipité de chlorure d'argent, et met la lécithine en liberté.

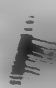
Le produit ainsi préparé est, d'après Strecker, la lécithine oléomargarique qu'il a plus particulièrement étudiée.

On peut substituer le chlorure de cadmium au sel de platine.

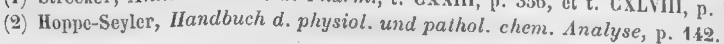
L'extrait alcoolico-éthéré des jaunes d'œufs, privé de l'éther par distillation, est traité par une solution alcoolique de chlorure de cadmium qui y forme un abondant précipité jaunâtre, combinaison de chlorhydrate de lécithine et de chlorure de cadmium. Le précipité recueilli, épuisé par l'alcool éthéré, est délayé dans l'alcool et traité par le courant de gaz sulfhydrique. La solution alcoolique, séparée du sulfure de cadmium, renferme le chlorhydrate de lécithine; celle-ci se précipite par l'addition d'un excès d'eau; on la recueille sur filtre, l'exprime et la dessèche dans le vide sur l'anhydride phosphorique.

2° **Procédé de Hoppe-Seyler et Diakonow** (2). — Les jaunes d'œufs sont épuisés par l'éther froid, tout le temps que celui-ci se colore en jaune. La partie insoluble dans l'éther est traitée par un grand excès d'eau qui y fait naître un précipité. Ce dernier, lavé rapidement, exprimé, mis en digestion à 50° environ dans de l'alcool à 85° centésimaux, donne une solution qu'on évapore rapidement dans le vide à 60° au maximum; le résidu sirupeux est redissout dans le moins possible d'alcool absolu, puis abandonné pendant douze à vingt-quatre heures à une température de — 5° à — 20°. La lécithine se dépose en grains arrondis, rarement en lamelles cristallines; on la recueille sur filtre, l'exprime rapidement et dessèche dans le vide.

D'après l'auteur, et cela se conçoit facilement quand on compare les procédés, on obtient ainsi une lécithine pure, tandis que le procédé de Gobley donne un produit toujours altéré en partie par le contact des réactifs acides dont on a fait usage.



Ce procédé donne lieu à des pertes notables, par suite de la solubilité de la lécithine dans l'éther. Pour retirer cette lécithine de la solution éthérée, on évapore à sec le liquide; on reprend l'extrait par l'éther de pétrole, et l'on agite la solution filtrée avec de l'alcool marquant 75° qui s'empare de la lécithine, les corps gras restant dans le véhicule pétrolifère. L'alcool décanté, chauffé légèrement pour éliminer l'éther de pétrole, puis exposé au froid pendant plusieurs jours, donne un dépôt principalement formé de cholestérine; le liquide surna-



(1) Strecker, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXIII, p. 356, et t. CXLVIII, p. 77.
(2) Hoppe-Seyler, *Handbuch d. physiol. und pathol. chem. Analyse*, p. 142.

geant, décoloré au noir animal, est évaporé à sirop à 50°-60°; le résidu repris par l'éther lui cède la lécithine qu'on obtient par distillation de l'éther. Par une cristallisation dans le moins possible d'alcool absolu, on parvient à éliminer les dernières traces de cholestérine (Gilson) (1).

3° **Procédé de Diakonow** (2). — Diakonow a imaginé un procédé d'extraction des lécithines du jaune d'œuf qui lui a permis d'en séparer et d'en distinguer les diverses variétés.

On traite par l'alcool fort le jaune d'œuf préalablement épuisé par l'éther et, par un refroidissement jusqu'à — 10°, on sépare de la solution alcoolique une lécithine dioléique cristallisée. Le liquide alcoolique, évaporé dans le vide, laisse déposer une lécithine distéarique; enfin l'éther enlève au jaune d'œuf une lécithine dipalmitique manifestée par la présence de l'acide palmitique dans ses produits de dédoublement.

Les procédés de Strecker et de Hoppe-Seyler sont applicables également à la matière cérébrale débarrassée de ses enveloppes.

Propriétés de la lécithine.

La lécithine est une substance blanche, friable, sans aspect cristallin nettement caractérisé.

Chauffée, elle se ramollit, devient transparente, brunit à 55°, fond à 90-100° en un liquide très foncé, puis brûle avec flamme fuligineuse, et laisse un charbon dont la solution est acide et contient de l'acide pyrophosphorique.

La lécithine est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool, surtout à chaud, dont elle peut cristalliser par le refroidissement en aiguilles minces (Hoffmann); elle se dissout encore dans le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine, les huiles grasses et l'acide acétique chaud; elle est maintenue en dissolution dans la bile par les sels biliaires.

Les solutions de lécithine se décomposent lentement à froid, plus rapidement à chaud, surtout en présence d'une petite quantité d'acide ou d'alcali.

La lécithine se gonfle au contact de l'eau froide et donne une sorte d'empois dans lequel le microscope révèle les formes dites myéliques (filaments mucilagineux et gouttelettes). Chauffé à 70°, cet empois, de même que la solution alcoolique, se colore en brun en se décomposant; il s'altère également peu à peu, à la température ordinaire, en devenant acide.

La lécithine est une base faible dont la molécule fixe directement à peu près une molécule d'acide carbonique (2^{cc},77 de CO^2 fixé par 0^{gr},092 de lécithine). Elle s'unit aux bases pour donner des sels cristallisables et aux acides dilués, particulièrement à l'acide chlorhydrique, pour former un *chlorhydrate* très instable qui se combine avec le chlorure de cadmium ou de platine, et donne un sel double cristallin, peu soluble dans l'alcool (Strecker) (3).

Le chloroplatinate se précipite sous la forme de flocons jaunes qu'on peut

(1) Gilson, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XII, p. 588.
(2) Diakonow, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1868, n°s 1, 7, 28, et *Medic. Chim. Untersuch.*, fasc. II, p. 221, et fasc. III, p. 405.
(3) Strecker, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXLVIII, p. 77.

sécher dans le vide, à la température ordinaire, sans les altérer; très peu soluble dans l'alcool, il est dissout par l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine; très altérable, il fond à 100° en noircissant; sa solution éthérée laisse déposer peu à peu du chloroplatinate de neurine.

La calcination de la lécithine avec un mélange de carbonate de potassium et de nitre donne un résidu qui renferme tout le phosphore à l'état de phosphate alcalin.

Dédoublement de la lécithine.

La lécithine, traitée par l'acide sulfurique dilué en présence de l'éther, se dédouble lentement en neurine et acide dipalmitoglycérophosphorique qui se dissout dans l'éther, d'après la formule :

$$\underset{\text{Lécithine palmitique.}}{C^{40}H^{82}AzPhO^{9}} + \underset{\text{Eau.}}{H^{2}O} = \underset{\text{Neurine.}}{C^{5}H^{15}AzO^{2}} + \underset{\text{Ac. dipalmitoglycérophosphorique.}}{PhO(OH)^{2}.O.C^{3}H^{5}(O.C^{16}H^{31}O)^{2}}.$$

Par l'ébullition avec l'eau de baryte, la lécithine subit une décomposition rapide et complète; il se forme du phosphoglycérate de baryum qui surnage en partie, et un mélange de sels barytiques insolubles qu'on sépare par le filtre.

Le liquide, débarrassé par un courant d'acide carbonique de l'excès de baryte, et évaporé à sec, laisse un résidu qu'on reprend par l'alcool fort et bouillant; à cette solution on ajoute du chlorure de platine qui en précipite des flocons jaunâtres qu'on lave à l'alcool, et qui, par cristallisation dans l'eau, donnent de beaux prismes rouge orangé de chloroplatinate de *neurine*.

La partie insoluble dans l'alcool chaud, dissoute dans l'eau, est décomposée exactement par l'acide sulfurique qui précipite le baryum, puis saturé de carbonate de chaux; après filtration pour éliminer l'excès de sel calcaire insoluble et précipitation complète des sulfates par le chlorure de baryum, on filtre de nouveau à chaud, et l'on obtient, par le refroidissement, des cristaux aiguillés de *phosphoglycérate* de chaux qu'on lave à l'alcool.

Le mélange des sels barytiques insolubles renferme de l'acide phosphorique et des acides gras. Par l'ébullition avec l'acide chlorhydrique en présence de l'eau, il donne une couche d'acides gras qui se solidifie par le refroidissement. Cette couche, lavée à l'eau chaude, est dissoute dans l'ammoniaque, et traitée par l'acétate de plomb qui donne un précipité de savons plombiques auxquels l'éther enlève l'oléate; la solution éthérée, additionnée d'acide chlorhydrique, met l'*acide oléique* en liberté.

Le savon plombique insoluble dans l'éther, traité également par l'acide chlorhydrique, abandonne un mélange d'acide *palmitique* et *stéarique*.

Les acides gras qui résultent du dédoublement de la lécithine sont donc de nature diverse.

Strecker, le premier, a mentionné, à côté d'un peu d'acide stéarique, une forte proportion d'acides palmitique et oléique. Plus tard, Liebreich a transformé le mélange des acides gras en sels de soude qu'il a séparés par précipitation fractionnée à l'aide du chlorure de baryum, et, d'après leur point de fusion, il a conclu à la présence de l'acide stéarique mélangé d'autres acides gras qui ne paraissent être ni de l'acide oléique, ni de l'acide palmitique.

En résumé, sous l'action de la baryte, la lécithine se décompose en donnant du glycérophosphate de baryum, des oléates, palmitate et stéarate de baryum, et enfin de la névrine.

Une décomposition semblable se produit également sous l'influence de la digestion pancréatique artificielle (Bokay) (1).

Si nous prenons comme exemple la lécithine palmitique, ce dédoublement peut s'écrire :

$$\underset{\text{Lécithine palmitique.}}{C^{40}H^{82}AzPhO^{9}} + \underset{\text{Eau.}}{3H^{2}O} = \underset{\text{Ac. phosphoglycérique.}}{C^{3}H^{9}PhO^{6}} + \underset{\text{Ac. palmitique.}}{2C^{16}H^{32}O^{2}} + \underset{\text{Névrine.}}{C^{5}H^{15}AzO^{2}}$$

Et comme on rencontre, dans les produits de décomposition, les divers acides gras qui existent dans les graisses de l'économie, on en conclut, avec Diakonow, qu'il existe plusieurs lécithines qui se rapportent aux trois types de principes gras que l'on trouve dans l'organisme : la palmitine, la stéarine et l'oléine ; cette opinion est corroborée par l'extraction des trois variétés correspondantes de lécithines du jaune d'œuf, par Diakonow.

Il existe donc autant de lécithines que l'on trouve d'acides gras différents dans leurs produits de décomposition, et il est naturel d'admettre qu'on peut rencontrer, dans le cerveau des mammifères, autant de variétés de lécithines qu'il existe de principes gras de nature différente dans le tissu de l'animal considéré. En outre, on conçoit facilement que ces lécithines, en se combinant entre elles, peuvent donner naissance à des lécithines mixtes, telles que la lécithine oléomargarique que Strecker dit avoir extraite du jaune d'œuf, et à laquelle il assigne la formule :

$$C^{42}H^{84}AzPhO^{9}.$$

La lécithine n'est donc pas une, et les propriétés chimiques mentionnées ci-dessus se rapportent aux lécithines en général.

Constitution des lécithines.

La formule qui traduit le dédoublement de la lécithine palmitique que nous avons donnée précédemment, développée de façon à exprimer la constitution moléculaire des produits de décomposition, devient :

$$\underset{\text{Lécithine palmitique.}}{C^{40}H^{82}AzPhO^{9}} + \underset{\text{Eau.}}{3H^{2}O} = \underset{\text{Ac. phosphoglycérique.}}{PhO\begin{cases}OH\\OH\\O.C^{3}H^{5}\begin{cases}OH\\OH\end{cases}\end{cases}} + \underset{\text{Ac. palmitique.}}{2C^{16}H^{31}O.OH} + \underset{\text{Neurine.}}{HO.Az\begin{cases}CH^{3}\\CH^{3}\\CH^{3}\\C^{2}H^{4}.OH.\end{cases}}$$

L'acide phosphoglycérique renferme encore deux oxhydriles alcooliques de la glycérine dont les H peuvent être remplacés par deux radicaux d'acides gras ; si l'on substitue le radical palmityle $(C^{16}H^{31}O)'$ de l'acide palmitique $C^{16}H^{32}O^{2}$, on obtient l'*acide dipalmitoglycérophosphorique*

$$PhO\begin{cases}OH\\OH\\O.C^{3}H^{5}\begin{cases}O.C^{16}H^{31}O\\O.C^{16}H^{31}O\end{cases}\end{cases}$$

(1) Bokay, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. I, p. 157, 1877.

qui se forme dans la décomposition de la lécithine correspondante par l'acide sulfurique en présence de l'éther, et dont on a réalisé la synthèse en partant de ses éléments.

Il reste, dans ce nouveau composé, deux oxhydriles acides appartenant à l'acide phosphorique ; l'un d'eux perd son hydrogène que vient remplacer le radical monoatomique complexe *triméthylhydroxéthylène-ammonium*

$$[Az(CH^3)^3.C^2H^4.OH]'$$

contenu dans la choline, et l'on obtient, en fin de compte, la formule de constitution

$$PhO\begin{cases} O.Az\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \\ CH^3 \\ C^2H^4.OH \end{cases} \\ OH \\ O.C^3H^5\begin{cases} O.C^{16}H^{31}O \\ O.C^{16}H^{31}O \end{cases} \end{cases}$$

de la lécithine dipalmitique qui représente le *dipalmitoglycérophosphate de triméthylhydroxéthylène-ammonium.*

Cette façon d'envisager la constitution de la lécithine comme une combinaison *saline* de l'acide dipalmitophosphoglycérique avec la choline jouant le rôle de base, au même titre que KOH, est de Diakonow (1).

Strecker (2) avait représenté la lécithine distéarique du jaune d'œuf comme une combinaison éthérée de l'acide distéarophosphorique et de la choline, leur union s'effectuant avec élimination d'une molécule d'eau, par l'intermédiaire de l'oxhydrile du radical hydroxéthylène $C^2H^4.OH$, de sorte que la lécithine aurait pour formule

$$PhO\begin{cases} \left.\begin{matrix} (CH^3)^3 \\ O.C^2H^4 \end{matrix}\right\} AzOH \\ OH \\ O.C^3H^5\begin{cases} O.C^{18}H^{35}O \\ O.C^{18}H^{35}O. \end{cases} \end{cases}$$

Hundeshagen (1883) (3), tout en acceptant la manière de voir de Strecker, n'a pu cependant obtenir de lécithine en essayant de former le phosphoglycérate de choline répondant à la formule précédente ; mais Gilson (4) a observé que, sous l'influence de l'acide sulfurique à des degrés de concentration croissante de 0,5 à 50 p. 100, le dédoublement de la lécithine du jaune d'œuf en neurine et acide phosphoglycérique s'effectue très lentement et incomplètement, et loin de ressembler au déplacement d'un acide faible par un acide fort, rappelle la lente décomposition des éthers par un phénomène d'hydratation, tandis que l'action des alcalis même très étendus (soude à 1 p. 1000) est rapide et complète.

Il semble donc, d'après ces derniers résultats, que, tout au moins pour la

(1) Diakonow, *Med. chem. Untersuch.*, p. 221 et 405.
(2) Strecker, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXIII, p. 356, et t. CXLVIII, p. 77.
(3) Hundeshagen, *Journ. f. prakt. Chem.*, 1883, t. XXVIII, p. 219.
(4) Gilson, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1888, t. XII, p. 585-602, 1888.

combinaison distéarique spéciale au jaune d'œuf, la lécithine puisse être envisagée comme une combinaison éthérée et non saline de l'acide distéarophosphoglycérique et de choline, dans laquelle celle-ci joue le rôle d'alcool (1).

Sauf le cas particulier dont il vient d'être question, les diverses lécithines répondent à la formule de Diakonow, dans laquelle les deux radicaux palmityles sont remplacés par les radicaux identiques ou différents d'autres acides gras qui, représentés par R et R′, conduisent à la formule générale :

$$PhO\begin{cases}O.Az\begin{cases}(CH^3)^3\\C^2H^4.OH\end{cases}\\OH\\O.C^3H^5\begin{cases}O.R\\O.R'.\end{cases}\end{cases}$$

De l'examen de cette formule, il résulte que les lécithines peuvent être considérées à la fois : 1° comme des corps gras ; et en effet elles sont saponifiées par les bases ; 2° comme des acides; car elles forment avec la potasse des combinaisons cristallisées bien définies ; 3° enfin comme des bases, puisqu'elles fixent directement l'acide carbonique et, de même que les ammoniaques complexes, s'unissent directement à l'acide chlorhydrique pour donner un chlorhydrate qui s'unit au chlorure de platine ou de cadmium sous la forme d'un chlorure double.

Ajoutons, pour terminer ce qui est relatif à l'histoire chimique de la lécithine, que l'on a réussi à préparer synthétiquement ses divers produits de dédoublement, mais que l'on a pu réaliser la synthèse de la lécithine elle-même.

Propriétés optiques des lécithines.

Dastre et Morat (2) ont découvert, dans le vitellus des œufs d'oiseaux, des corpuscules sphériques qui présentent au microscope polarisant une croix dont les branches s'élargissent à partir du centre et dont l'orientation varie avec la position des deux nicols ; ces corpuscules ont été signalés, depuis, chez la tortue et en beaucoup de points de l'organisme (vésicule ombilicale, feuillet muqueux de blastoderme, foie, capsules surrénales, cellules des canaux séminifères, etc.). Les auteurs ont démontré que ces corpuscules sont constitués, non par de l'amidon, comme on l'avait cru tout d'abord, mais par de la lécithine.

On obtient en effet cette dernière, de ses solutions alcooliques ou éthérées, en dépôts floconneux d'apparence amorphe, en réalité formés de sphéroïdes à structure très régulière, se divisant, sous certaines influences, en particules plus petites reprenant immédiatement la même forme géométrique et possédant tous le caractère de la croix de polarisation.

Les diverses espèces de lécithines obtenues par Hoppe-Seyler, Strecker, Petrowski, Diakonow possèdent cette propriété optique qui permet d'en rechercher la présence dans les liquides de l'organisme.

(1) Hoffmann, *Zoochemie*, Vienne, 1883, p. 112, et Hammarsten, *Lehrbuch d. physiol. Chem.*, Wiesbaden, 1891, p. 36.

(2) Dastre et Morat, *Compt. rend.*, t. LXXIX, n° 19.

Rappelons que l'amidon et d'autres substances donnent également la croix de polarisation et peuvent induire l'analyste en erreur.

Rôle physiologique de la lécithine.

On ne connaît rien de l'origine et du mode de formation de la lécithine, et son rôle physiologique reste entouré d'obscurité.

Par sa dissémination dans tout l'organisme, par sa présence dans les éléments cellulaires jeunes et dans le lait, par son accumulation spéciale dans le cerveau et dans le jaune d'œuf, il semble que, loin d'être un produit de déchet, elle joue un rôle dans le développement des tissus; mais nous ne pouvons qu'entrevoir son importance physiologique.

Bunge (1) fait remarquer que la résorption, dans l'intestin, de la lécithine et de ses produits de dédoublement est complète, puisque l'on ne trouve dans les fèces ni lécithine, ni acide phosphoglycérique, et que, par suite, la lécithine que l'on trouve dans les divers tissus de l'organisme animal pourrait provenir, pour une partie au moins, de la lécithine contenue dans les aliments ou de ses produits de décomposition qui se réuniraient probablement, par une synthèse inverse, après l'assimilation. D'ailleurs, la présence de la lécithine dans le lait est un argument en faveur de son rôle alimentaire.

Ajoutons que sa désassimilation paraît être peu active, sa proportion restant sensiblement constante dans le cerveau, quelles que soient les conditions les plus diverses auxquelles se trouve soumis l'organisme.

La lécithine paraît se trouver en combinaison dans l'organisme, soit avec la cérébrine (protagon de Liebreich), soit avec des matières albuminoïdes (Hoppe-Seyler) ; ainsi la *vitelline* du jaune d'œuf serait un composé de lécithine et de globuline.

CÉRÉBRINE.

La cérébrine de Gobley (2) et l'acide cérébrique de Fremy (3) paraissent constituer la même substance, comme il résulte de leur composition centésimale.

	CÉRÉBRINE	ACIDE CÉRÉBRIQUE
Carbone	66,85	66,7
Hydrogène	10,82	10,6
Oxygène	19,61	19,5
Azote	2,29	2,3
Soufre	0,	0,
Phosphore	0,43	0,9
	(Gobley)	(Fremy)

Cette identité paraît d'autant plus probable qu'il est démontré aujourd'hui que

(1) Bunge, *Chimie biologique*, trad. franç., 1891, p. 82.
(2) Gobley, *Journ. Pharm.* (3), t. XII, p. 9; t. XVIII, p. 107; t. XXI, p. 252.
(3) Fremy, *Ann. de chim. et physiq.* (3), t. II, p. 469.

la cérébrine pure est exempte de phosphore (Worm-Müller) et que celui qu'ont trouvé Gobley et Fremy n'est dû qu'à une impureté constituée par un peu de lécithine.

La cérébrine est une substance azotée, exempte de soufre et de phosphore, que l'on trouve, en même temps que la lécithine, dans le tissu nerveux (substance médullaire), dans les globules rouges, les corpuscules de pus, le jaune d'œuf, le sperme, la laitance et les œufs de carpe (Gobley).

D'après Liebreich et Baumstark (1), la cérébrine n'existerait pas en liberté dans le cerveau, mais combinée à la lécithine.

Préparation. — 1° Worm-Müller (2) coagule la pulpe cérébrale par ébullition avec de l'eau de baryte ; le coagulum, recueilli sur filtre et exprimé, est épuisé par l'alcool éthéré bouillant. On en retire une substance qui se dépose par le refroidissement en flocons blancs qu'on lave à l'éther froid, pour enlever la cholestérine et un acide phosphoré, et fait cristalliser dans l'alcool bouillant qui laisse déposer une matière blanche, cristalline.

2° Geoghagen (3) fait digérer la matière cérébrale broyée avec un grand excès d'alcool, en remuant fréquemment. On décante après quelques jours le liquide alcoolique qui renferme de la lécithine, et la pulpe insoluble est épuisée à froid par de grandes quantités d'éther qui enlève la cholestérine et le reste de la lécithine, puis par l'alcool bouillant qui dissout cette fois la cérébrine. Celle-ci se dépose par le refroidissement (a), un peu mélangée de lécithine qu'on enlève par des lavages à l'éther froid d'abord, puis par l'ébullition avec l'eau de baryte pendant une heure.

On sature le liquide chaud d'acide carbonique, et filtre pour recueillir le carbonate de baryum qui entraîne la cérébrine. Le précipité lavé à l'eau, puis à l'alcool froid, est ensuite épuisé par l'alcool bouillant. La solution alcoolique laisse déposer, par refroidissement, la cérébrine qu'on purifie par une nouvelle cristallisation dans l'alcool, et par un lavage final à l'éther.

La cérébrine obtenue par le traitement barytique, qu'elle provienne du procédé de Müller ou de celui de Geoghagen, contient encore, comme impureté, du stéarate de baryum et même de la cholestérine (Parcus).

3° Bourgoin, au lieu de faire bouillir la cérébrine brute et impure (a) avec l'alcool fort, la délaye dans l'alcool à 90° et élève lentement la température du mélange sans faire bouillir; la cérébrine se dissout, tandis qu'il reste, adhérente au vase, une matière poisseuse phosphorée, constituée principalement par de la lécithine. La solution alcoolique, décantée, laisse cristalliser la cérébrine par le refroidissement.

4° Parcus (4) a obtenu de la cérébrine pure par le procédé suivant : la pulpe cérébrale du bœuf, lavée à l'alcool froid, est passée par expression à travers une toile. La masse épaisse, additionnée d'eau de baryte concentrée, est chauffée pendant quelques instants à l'ébullition ; le coagulum exprimé est lavé à l'eau

(1) Baumstark, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IX, 1885.
(2) W. Müller, *Ann. Chem. Pharm.*, t. CIII, p. 131 ; t. CV, p. 361.
(3) Voir Hoppe-Seyler, *Handbuch der phys. u. pathol. chem. Analyse*, p. 193.
(4) Parcus, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXIV, p. 310-340, 1881.

presque bouillante, séché, puis épuisé par l'alcool absolu dans un appareil à reflux.

Le liquide filtré bouillant donne un abondant dépôt de cérébrine qu'il s'agit de purifier.

La cérébrine brute, lavée d'abord à l'éther froid, puis épuisée pendant plusieurs jours par l'éther chaud, dans un appareil à reflux, cède la cholestérine qui se trouve en abondance dans les premiers liquides ; les suivants n'en renferment plus, mais donnent un dépôt blanc floconneux.

Le produit débarrassé de la cholestérine est mis ensuite en cristallisation dans l'alcool à 60° ; les eaux mères retiennent le savon barytique.

Les eaux mères alcooliques, concentrées, laissent déposer une matière gélatineuse qu'on enlève complètement à la cérébrine en faisant recristalliser celle-ci dans l'alcool tout le temps que l'eau mère concentrée fournit un dépôt de gelée.

Pour éliminer la dernière trace de baryte, la cérébrine délayée dans l'eau est traitée par un courant d'acide carbonique, lavée à l'eau saturée de gaz carbonique, puis mise en cristallisation une dernière fois dans l'alcool.

Parcus a extrait, de la gelée qui se dépose par la concentration des eaux mères alcooliques de la cérébrine, un homologue supérieur (?) qu'il a nommé *homocérébrine*, et qui représente environ un quart du poids de la cérébrine, et un produit d'altération, l'*encéphaline*.

Les produits divers obtenus possèdent la composition centésimale suivante :

Composition centésimale de la cérébrine.

ÉLÉMENTS	CÉRÉBRINE DE				HOMOCÉRÉBRINE de Parcus	ENCÉPHALINE de Parcus
	W. MULLER	GEOGHAGEN	BOURGOIN	PARCUS		
Carbone. .	68,23	68,74	66,35	69,08	70,06	68,40
Hydrogène.	11,04	10,91	10,96	11,47	11,59	11,60
Azote. . . .	4,68	1,44	2,29	2,13	2,33	3,09
Oxygène. .	16,05	18,91	20,40	»	»	»

La proportion d'azote trouvée dans les diverses analyses est très faible, et varie d'un produit à l'autre, de telle sorte qu'on a pu se demander s'il ne provient pas d'une impureté, telle que lécithine ou matière albuminoïde, mélangée à un composé non azoté dominant qui serait la véritable cérébrine.

Mais le produit purifié obtenu par Parcus garde une teneur constante en azote, même après huit cristallisations successives ; ce qui tend à prouver que l'azote fait partie intégrante de la molécule de cérébrine dont la composition centésimale peut se traduire par l'une des trois formules :

$$C^{66}H^{140}Az^{2}O^{13}$$

$$C^{76}H^{154}Az^{2}O^{14}$$

$$C^{80}H^{160}Az^{2}O^{5}.$$

L'homocérébrine serait

$$C^{70}H^{138}Az^2O^{12},$$

ou

$$C^{76}H^{152}Az^2O^{13},$$

ou encore

$$C^{80}H^{158}Az^2O^{14},$$

et l'encéphaline

$$C^{102}H^{206}Az^4O^{19}.$$

Propriétés de la cérébrine.

La cérébrine pure est une poudre très blanche, légère et non hygroscopique, qui, au microscope, se compose de grains transparents faiblement anisotropes. Elle est neutre, inodore et insipide, difficilement soluble dans l'alcool froid, insoluble dans l'éther, soluble dans l'alcool bouillant, le chloroforme, la benzine, l'acide acétique, l'acétone bouillante. Elle se gonfle dans l'eau bouillante et s'en sépare sous forme de flocons, par le refroidissement.

Sous l'action de la chaleur, elle fond sans se décomposer, puis à 145°, se colore en jaune, se ramollit à 160°, et à 170° donne un liquide brun foncé; à une température plus élevée, elle se décompose en se boursouflant, puis brûle avec une flamme très éclairante.

Par la distillation sèche, elle donne une huile brunâtre, une matière qui se prend par le refroidissement en une masse cristalline et un liquide à odeur de caramel, acide, et qui réduit la liqueur cupropotassique.

Chauffée avec de l'acide chlorhydrique étendu, comme d'ailleurs avec les autres acides dilués, elle se décompose en donnant une substance acide qui réduit la solution cupro-potassique, et que Liebreich et Diakonow avaient considérée comme une matière sucrée, lévogyre, non fermentescible. L'acide nitrique la transforme, à chaud, en une matière huileuse qui se solidifie par le refroidissement et paraît constituée par de l'acide palmitique.

La cérébrine se dissout, à froid, dans l'acide sulfurique concentré qui se colore successivement et peu à peu, au contact de l'air humide, en rouge pourpre, puis en violet, puis en brun; le liquide, additionné de dix volumes d'eau et porté à l'ébullition, donne un précipité floconneux qui s'agglutine; ce précipité, lavé à l'eau et traité par l'alcool éthéré, lui cède une substance que l'on obtient par évaporation du véhicule.

Cette substance, découverte par Geoghagen (1) qui l'a nommée *cétylide*, est blanche, fusible à 62-63°, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool chaud et surtout dans l'éther et le chloroforme. Exempte d'azote, elle contient :

$$C = 67,98; — H = 10,80; — O = 21,21.$$

Traitée par la potasse en fusion, à 260°, elle donne de l'acide palmitique.

La cétylide représente les 85/100e de la cérébrine; le liquide sulfurique dont elle s'est séparée contient de l'ammoniaque et un acide lévogyre, soluble dans l'eau, qui réduit la liqueur de Barreswill (Geoghagen). . . . .

(1) Geoghagen, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1879, t. III : « *Ueber die Constitution der Cerebrins.* »

Cet acide, déjà observé par Müller, paraît être le même composé que le prétendu corps sucré étudié par Liebreich et Diakonow dans les produits de décomposition de la cérébrine sous l'influence de l'acide chlorhydrique ; il se rapproche, par ses propriétés, de l'acide glycuronique.

Constitution de la cérébrine.

La nature et la constitution de la cérébrine restent encore à déterminer ; cependant, par l'un de ses dérivés, l'acide palmitique, elle paraît se rattacher aux corps gras. Sa composition élémentaire, d'après les analyses de Parcus, répond à la formule

$$C^{76}H^{154}Az^{2}O^{14}$$

ou à une formule très voisine.

Les données de l'analyse centésimale de la cétylide répondent assez bien à la formule $C^{17}H^{32}O^{4}$, et la production de l'acide palmitique au contact de la potasse fondante peut être représentée par l'équation :

$$\underset{\text{Cétylide.}}{C^{17}H^{32}O^{4}} = CO^{2} + \underset{\text{Ac. palmitique.}}{C^{16}H^{32}O^{2}}.$$

Müller a proposé, pour la cérébrine, la formule $C^{17}H^{33}AzO^{3}$ qui répond bien au chiffre de 4,68 p. 100 d'azote trouvé par l'auteur ; d'après cette formule, la cétylide résulterait de l'hydratation de la cérébrine avec perte d'une molécule d'ammoniaque :

$$\underset{\text{Cérébrine.}}{C^{17}H^{33}AzO^{3}} + H^{2}O = \underset{\text{Cétylide.}}{C^{16}H^{32}O^{4}} + AzH^{3}.$$

La cérébrine serait donc l'amide de la cétylide.

PROTAGON.

De même que la matière grasse blanche de Vauquelin et peut-être la cérébrote de Couerbe, le protagon de Liebreich ne paraît être, à première vue, qu'un mélange de lécithine et de cérébrine, comme paraît le prouver le tableau suivant qui donne la composition centésimale des trois composés :

	CÉRÉBRINE	PROTAGON	LÉCITHINE
Carbone	68,23	66,2-67,4	64,27
Hydrogène	11,04	11,1-11,9	11,40
Azote	4,68	2,7-2,9	1,80
Phosphore	0,	1,1-1,5	3,80
Oxygène	16,05	»	18,73
	(Müller)	(Liebreich)	(Diakonow)

Préparation. — Pour obtenir le protagon, Liebreich (1) opère de la manière suivante :

Un cerveau de bœuf bien frais, débarrassé de sang par une injection d'eau dans les carotides, est broyé ; la pulpe passée à travers un linge est épuisée à 0° par l'éther aqueux glacé. L'éther enlève la majeure partie de la cholestérine, l'eau s'empare des sels et de quelques matières albuminoïdes ou extractives. La pulpe est ensuite traitée par l'alcool à 45° centigrades marquant 85°, et la solution filtrée chaude est abandonnée à 0° ; on obtient ainsi des flocons blancs qui, isolés et lavés à l'éther froid pour enlever une trace de cholestérine, sont mis en cristallisation dans l'alcool faible. Le protagon se dépose en cristaux fins et étoilés.

Gamgee et Blankenhorn (2) ont modifié le procédé de Liebreich comme suit :

Le cerveau de bœuf frais, débarrassé de sang et divisé en menus fragments, est mis en digestion pendant 12 à 18 heures dans de l'alcool à 85 p. 100 et maintenu à la température de 45° ; on décante le liquide et on épuise de nouveau la pulpe 4 ou 5 fois par de nouvel alcool, tout le temps que les solutions alcooliques, filtrées chaudes, donnent, par refroidissement à 0°, un précipité floconneux blanc jaunâtre. Ces précipités, réunis sur un filtre, sont lavés à l'éther qui dissout en particulier la cholestérine. La partie insoluble, exprimée entre des doubles de papier Berzélius, est desséchée dans le vide.

La matière sèche, mouillée avec un peu d'eau, est mise en suspension dans l'alcool à 85°, puis le mélange est chauffé doucement jusqu'à 45° ; à ce moment, on filtre, et par un refroidissement lent, le protagon se sépare en aiguilles microscopiques qu'on recueille sur filtre, lave à l'éther et sèche sur l'anhydride phosphorique.

Propriétés. — Le protagon ainsi obtenu est une substance d'un blanc pur, cristallisée en aiguilles microscopiques radiées ou en grains amorphes ; récemment desséché, il a un aspect cireux et devient rapidement pulvérulent.

Il est brillant, léger, non hygroscopique, soluble dans l'alcool et l'acide acétique cristallisable, mais très peu dans l'éther. Il fond à 200° en un sirop brun foncé, et commence déjà à se colorer à 150°.

Au contact de l'eau, il se gonfle et donne une pseudosolution opalescente et neutre, qui se conserve à froid, mais s'altère rapidement par l'ébullition en devenant acide et perdant son acide phosphorique. La solution aqueuse opalescente se coagule à chaud, au contact des solutions salines concentrées qui donnent un précipité floconneux.

D'après Kühne, le protagon observé au microscope présente les formes et les réactions de la myéline (coloration rouge par l'acide sulfurique). Fraîchement gonflé par l'eau, il ressemble complètement à la goutte de moelle que l'on voit sourdre de la coupe d'un nerf frais ; il donne encore très exactement les formes microscopiques de la moelle nerveuse après sa décomposition partielle par la chaleur, la lumière, ou quand on le délaye dans une goutte d'acide oléique avec

(1) Liebreich, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 29, et *Bull. Soc. chim.*, t. IV, p. 400.

(2) Gamgee et Blankenhorn, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. III, p. 260, 1879.

un peu d'ammoniaque ou de choline ; dans ce dernier cas, le résultat obtenu au microscope tiendrait à la formation de savon de choline.

Le protagon pur est neutre et ne devient acide que quand il s'altère ; ce fait explique la réaction, également acide, du nerf mort.

L'ébullition du protagon avec l'eau de baryte a donné à Liebreich, puis à Baumstark, les mêmes produits de décomposition que la lécithine, c'est-à-dire phosphoglycérate, oléate et stéarate de baryum, névrine, et en plus de la cérébrine inattaquable par la baryte.

L'acide chlorhydrique étendu décompose encore le protagon en donnant, outre les produits correspondants fournis par la lécithine, de la *cérébrine*.

Constitution du protagon.

Liebreich et plus tard Baumstark ont cru pouvoir conclure, des réactions précédentes, que le protagon constitue une espèce chimique distincte, véritable combinaison de la lécithine avec la cérébrine, tandis que Hoppe-Seyler, Diakonow (1), Tudichum n'y voient qu'un simple mélange de ces deux corps.

Baeyer (2) ayant trouvé de la glucose à côté de la névrine, de l'acide phosphorique et des acides gras, A. Gautier (3) a émis autrefois l'opinion que le protagon pourrait être un glucoside dont le dédoublement, sous l'action de l'eau, donnerait, entre autres produits, la lécithine.

En 1879, Gamgee (4) et Blankenhorn (5) sont revenus à l'opinion primitive de Liebreich, et ont soutenu que le protagon est une espèce chimique spéciale, constitue une individualité dont ils ont même donné la formule.

En résumé, on n'est pas encore fixé sur la nature réelle du protagon ; on ne sait pas d'une façon certaine s'il représente une espèce chimique déterminée, bien que Liebreich ait voulu formuler sa molécule

$$C^{116}H^{241}Az^{4}PhO^{22}.$$

A. Gautier (6) considérant l'extrême facilité avec laquelle le protagon, de même que la nucléine, perd son phosphore à l'état d'acide phosphorique, pense qu'il y a lieu de le rapprocher de la vitelline de l'œuf et de la conglutine végétale.

Névrine et choline.

Sous le nom de *neurine* ou *névrine*, Liebreich (7) a désigné une base qu'il a découverte, en 1865, dans les produits de dédoublement du protagon qu'il considérait comme l'élément essentiel du tissu nerveux, base que Baeyer (8) a démontrée être un hydrate d'ammonium complexe dont Würtz a ensuite réalisé

(1) Diakonow, Hoppe-Seyler, *Med. chem. Untersuch.*, fasc. IV, p. 487.
(2) Baeyer, *Arch. f. pathol. Anat.*, t. XXXIX, p. 183.
(3) A. Gautier, *Chim. physiol.*, t. II, p. 204, 1874.
(4) Gamgee, *Proceed. Roy. Soc. Lond.*, t. XXX, 1880.
(5) Gamgee et Blankenhorn, *loc. cit.*
(6) A. Gautier, *Chim. biol.*, p. 193, 1892.
(7) Liebreich, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 29.
(8) Baeyer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXL, p. 306; t. CXLII, p. 322.

la synthèse (1867-1868), et que Baeyer, Dybkowsky (1) et Strecker (2) ont reconnue identique avec la choline trouvée, dès 1849, par ce dernier, dans la bile.

Il y a lieu, dans l'état actuel de la science et comme l'ont proposé Liebreich et plus tard Brieger, d'établir une distinction bien nette entre la choline qui répond à la formule $C^5 H^{15} Az O^2$, et la névrine $C^5 H^{13} Az O$ qui diffère de la choline par une molécule d'eau en moins.

Schützenberger confond choline de la bile et névrine du cerveau, toutes deux identiques et représentées par $C^5 H^{15} Az O^2$, et donne le nom de *neurine* à la base anhydre $C^5 H^{13} Az O$.

La *choline*, $C^5 H^{15} Az O^2$, se trouve dans la bile, mais aussi dans le sang, les muscles, le jaune d'œuf, les glandes et dans les produits de décomposition du cerveau, à côté de la névrine; elle paraît identique à l'*amanitine* de certains champignons; on l'a retirée encore du chanvre indien et de la racine d'ipécacuanha; Boehm l'a trouvée en abondance dans les tourteaux de graines de cotonnier et de faînes (3); c'est enfin la choline que Würtz a préparé par synthèse, et à laquelle il donne le nom impropre de névrine (4).

La *névrine*, $C^5 H^{13} Az O$, se trouve seule dans le cerveau *frais*; c'est elle que Liebreich, qui lui a conservé cette dénomination, a obtenue dans le dédoublement du protagon par la baryte, tandis que l'extrait éthéré de la pulpe cérébrale altérée et ne renfermant plus de protagon, mais ses produits de dédoublement, lui a donné de la choline que Würtz (5) a démontré se produire par hydratation de la névrine dans l'action de l'eau sur ses divers sels et en particulier sur son chloroplatinate.

Baeyer a d'ailleurs pu retirer du cerveau le mélange des deux bases et émettre l'opinion que la neurine du cerveau est, suivant les conditions de préparation, tantôt l'une ou l'autre des deux bases, tantôt un mélange des deux; il a démontré d'ailleurs que la choline peut être transformée en névrine.

La névrine a été trouvée en assez grande quantité, par Brieger, dans des viandes abandonnées pendant cinq ou six jours à la putréfaction; elle se produit dans les premières phases de la fermentation bactérienne des albuminoïdes. Elle se trouve dans l'extrait aqueux des capsules surrénales qui lui doit ses propriétés toxiques (Guarnieri et Marino Zucco) (6).

La névrine, pas plus que la choline, n'existe probablement nulle part primitivement en liberté; toutes deux paraissent provenir constamment d'un dédoublement de la lécithine.

CHOLINE.

$$C^5H^{15}AzO^2 = HO.Az.\left\{\begin{array}{l}CH^3\\CH^3\\CH^3\\C^2H^4.OH.\end{array}\right.$$

(1) Dybkowski, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. C, p. 153, et *Jahresb. f. Thierch.*, 1867, p. 493.
(2) Strecker, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXIII, p. 353; t. CXLVIII, p. 76, et *Compt. rend.*, t. LII, p. 270, 1861.
(3) Bœhm, *Arch. f. experim. Pathol.*, t. IX, p. 87.
(4) Würtz, *Compt. rend.*, t. LXV, p. 1015; t. LXVI, p. 772.
(5) Würtz, *Bull. Soc. chim.*, t. XII, p. 187.
(6) Guarnieri et Marino Zuco, *R. C. della R. accad. dei Lincei*, 1888, p. 842.

Préparation. — **1° Extraction de la bile.** — Dybkowsky a modifié, en le simplifiant, le procédé primitif de Strecker pour retirer la choline de la bile, et opère de la manière suivante :

Le résidu de la bile évaporée à siccité est épuisé par l'alcool, et la solution précipitée par l'éther; la liqueur alcoolico-éthérée qui contient la choline est distillée, et l'extrait bouilli pendant 24 à 48 heures avec de la baryte en solution aqueuse. Le liquide filtré est saturé d'acide carbonique pour éliminer la baryte, filtré à nouveau, concentré au bain-marie, et précipité par l'alcool absolu.

La solution alcoolique qui est alcaline, acidulée par l'acide chlorhydrique et additionnée d'éther, puis abandonnée au froid pendant vingt-quatre heures, laisse cristalliser la taurine.

Le liquide filtré est traité par le chlorure platinique et l'éther qui favorise la précipitation du chloroplatinate de choline sous la forme de flocons jaunes qu'on recueille sur un filtre; leur solution aqueuse, filtrée, évaporée dans le vide, donne de beaux cristaux hexagonaux et lamellaires, d'un rouge orangé, constituant le chloroplatinate de choline, mélangés à des cristaux octaédriques jaunes, moins solubles, provenant de produits de décomposition.

On reprend par une petite quantité d'eau qui ne dissout que les premiers, et le liquide filtré est traité, à chaud, par un courant d'hydrogène sulfuré qui donne un précipité de sulfure de platine et une solution de chlorhydrate de névrine; ce dernier corps, traité par l'hydrate d'argent à chaud, laisse, après filtration, une solution sirupeuse et alcaline de choline qu'on concentre dans le vide.

2° Production par la sinapine (1). — Il existe, dans la moutarde blanche, un glucoside, la *sinalbine*, que la myrosine décompose avec production de glucose, d'isosulfocyanate d'oxybenzyle et de sulfate de sinapine.

La *sinapine* est une base qui existe aussi, à côté de la sinalbine, dans la moutarde, et qui se dédouble, par hydratation sous l'influence de la baryte, en acide sinapique et *sincaline* identique à la choline :

$$\underset{\text{Sinapine.}}{C^{16}H^{23}AzO^{5}} + \underset{\text{Eau.}}{2H^{2}O} = \underset{\text{Ac. sinapique.}}{C^{11}H^{12}O^{5}} + \underset{\text{Sincaline.}}{C^{5}H^{15}AzO^{2}}.$$

3° Synthèse de la choline (2). — Würtz, se basant sur la constitution attribuée à la choline (primitivement névrine) par Baeyer, qui a montré qu'elle représente l'hydrate de triméthylhydroxéthylène-ammonium, a mis à profit son procédé de préparation des bases éthyléniques, lequel consiste à faire réagir l'ammoniaque sur la monochlorhydrine du glycol.

Il maintient à 100°, pendant quelques heures, dans un tube scellé, un mélange de glycol monochlorhydrique bien refroidi (4 parties) et de triméthylamine (3 parties). Après refroidissement, le tout est pris en une masse cristalline de chlorhydrate de choline :

$$\underset{\text{Monochlorhydrine du glycol.}}{C^{2}H^{4}\begin{cases}Cl\\OH\end{cases}} + \underset{\text{Triméthylamine.}}{Az\begin{cases}CH^{3}\\CH^{3}\\CH^{3}\end{cases}} = \underset{\text{Chlorhydrate de choline.}}{Cl.Az\begin{cases}CH^{3}\\CH^{3}\\CH^{3}\\C^{2}H^{4}.OH.\end{cases}}$$

(1) Klaus et Keese, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. CII, p. 24.
(2) Würtz, *Compt. rend.*, 1867, t. LXV, p. 1015.

Ce chlorhydrate cristallisé en prismes incolores et déliquescents est purifié par cristallisation dans l'alcool absolu bouillant; puis la solution aqueuse du sel est décomposée par l'hydrate d'argent qui met la choline en liberté :

$$\underset{\text{Chlorhydrate de choline.}}{Cl.Az\left\{\begin{matrix}CH^3\\CH^3\\CH^3\\C^2H^4.OH\end{matrix}\right.} + \underset{\text{Hydrate d'argent.}}{AgOH} = \underset{\text{Choline.}}{HO.Az\left\{\begin{matrix}CH^3\\CH^3\\CH^3\\C^2H^4.OH\end{matrix}\right.} + \underset{\text{Chlorure d'argent.}}{AgCl.}$$

Le liquide évaporé dans le vide, à la température ordinaire, laisse la choline sous la forme d'un liquide incolore et très alcalin.

Constitution de la choline.

C'est par l'étude des chlorures doubles de la choline et de ses produits de dédoublement que Baeyer a reconnu qu'elle constitue une base ammoniée hydroxéthylènique; elle représente l'hydrate d'hydroxéthylène-ammonium, dans equel trois groupes méthyliques sont substitués à trois atomes d'hydrogène :

$$C^5H^{15}AzO^2 = \left[HO.Az\left\{\begin{matrix}H\\H\\H\\C^2H^4.OH\end{matrix}\right. + 3CH^3 - 3H \right] = HO.Az\left\{\begin{matrix}CH^3\\CH^3\\CH^3\\C^2H^4.OH,\end{matrix}\right.$$

en d'autres termes, c'est l'*hydrate de triméthylhydroxéthylène-ammonium.*

Propriétés. — La choline aussi concentrée que possible est un liquide sirupeux, très alcalin, hygrométrique, très soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, qui attire l'acide carbonique de l'air et se combine avec les acides pour former des sels bien cristallisés et déliquescents.

La choline se comporte, à l'égard des matières albuminoïdes, comme la potasse et l'ammoniaque, et donne des albuminates de neurine solubles analogues aux albuminates alcalins. En effet, elle empêche la coagulation de l'albumine par la chaleur et dissout l'albumine coagulée; la solution ne renferme pas de sulfure minéral et se comporte comme l'albuminate de potasse; une solution étendue de choline à 1 ou 2 p. 100 gonfle la fibrine et la dissout complètement à l'ébullition; le liquide obtenu ne précipite pas par l'alcool, ne noircit pas par l'acétate de plomb, même à chaud, et donne, avec le chlorure de sodium, un précipité soluble dans un excès (Mauthner) (1).

Radziszewski a observé, en outre, que la phosphorescence que présentent un grand nombre de substances, quand on les abandonne à l'air, en présence des alcalis et à une température convenable, se produit également lorsqu'on remplace les alcalis par la choline.

En solution aqueuse étendue, la choline peut être portée à 100° sans se décomposer; mais la choline pure, ou en solution aqueuse concentrée, se dédouble, par l'ébullition, en glycol éthylénique et en triméthylamine :

$$\underset{\text{Choline.}}{HO.Az\left\{\begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^4.OH\end{matrix}\right.} = \underset{\text{Glycol.}}{C^2H^4(OH)^2} + \underset{\text{Triméthylamine.}}{Az(CH^3)^3,}$$

(1) Mauthner, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CLXVI, p. 202, et t. CLXXV, p. 278.

ce qui peut expliquer la présence de ce dernier alcali dans un grand nombre de liquides plus ou moins altérés de l'économie.

La choline ajoutée à du sang en putréfaction se décompose rapidement et donne de la triméthylamine. Mais sa solution dans l'eau pure, au titre de 1,4 p. 100, résiste à l'action des bactéries et empêche même la putréfaction de la bile; on trouve cependant de la triméthylamine dans la bile pourrie, et cet alcali ne peut provenir que de la choline naturellement contenue dans cette sécrétion (Mauthner).

Le *chloroplatinate de choline* $\left[Cl.Az \begin{cases} (CH^3)^3 \\ C^2H^4.OH \end{cases}\right]^2 \cdot PtCl^4$, forme de gros cristaux prismatiques, rouge orangé, identiques comme forme cristalline, qu'ils proviennent de la choline retirée de la bile ou de la choline de synthèse (Friedel), très solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool.

Le *chloroaurate* $Cl.Az \begin{cases} (CH^3)^3 \\ C^2H^4.OH \end{cases} \cdot AuCl^3$, presque insoluble dans l'eau froide, se précipite de sa solution bouillante sous la forme d'une poudre grenue d'un jaune pur.

La choline en solution aqueuse, à l'état de *chlorhydrate*, précipite par les réactifs généraux des alcaloïdes, iodure de potassium iodé, iodure mercuro-potassique, acides phosphotungstique et phosphomolybdique, mais non par le tannin.

Elle jouit d'ailleurs d'une action toxique manifeste, analogue, par ses effets, à celle de la névrine, mais moins violente; en effet 10 centigrammes de choline agissent à peu près de la même façon, sur le lapin, que 5 milligrammes de chlorhydrate de névrine.

Oxycholine, Bétaïne.

Sous l'influence des oxydants faibles et en particulier de l'acide nitrique étendu, la choline se transforme en *oxycholine* (Liebreich) (1); cette dernière devrait être représentée par la formule :

$$HO.Az \begin{cases} (CH^3)^3 \\ CH^2.COOH \end{cases} = C^5H^{13}AzO^3.$$

Mais dès qu'elle prend naissance, une molécule d'eau devient libre par une neutralisation intramoléculaire résultant de la réaction de l'oxhydrile acide du résidu acétique $CH^2.COOH$, sur l'oxhydrile basique uni directement à Az, de telle sorte que le produit que l'on obtient réellement, et qui porte le nom d'oxycholine, est un anhydride interne (Brühl) (2) :

$$\begin{array}{l} (CH^3)^3{=}Az - CH^2 \\ \qquad\quad | \qquad\ \ | \\ \qquad\quad O - CO \end{array} = C^5H^{11}AzO^2.$$

L'oxycholine est identique à la *bétaïne* découverte par Scheibler (3), en 1886,

(1) Liebreich, *Deutsch. chem. Gesellsch.*, 1869, p. 187, et 1870, p. 161.
(2) Brühl, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CLXXVII, p. 199.
(3) Scheibler, *Zeitsch. Chem.*, 1866, p. 279; — *Deutsch. chem. Gesellsch.*, 1869, p. 292, et 1870, t. III, p. 155.

dans le suc de betteraves. Cette bétaïne existe en quantité notable dans le navet encore vert, dans la betterave (1) et les feuilles du *lycium barbarum* (lycine) ; Liebreich l'a trouvée en petite quantité dans les urines normales.

Liebreich s'est basé sur le procédé de synthèse de la choline imaginé par Würtz pour préparer, en 1869, la bétaïne chlorhydrique ; il fait réagir la triméthylamine sur l'acide monochloracétique :

$$\begin{matrix} CH^2Cl \\ | \\ COOH \end{matrix} + Az\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \\ CH^3 \end{cases} = Cl.Az\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \\ CH^3 \\ CH^2.COOH. \end{cases}$$

Ac. monochloracétique. Triméthylamine. Chlorure d'oxycholine.

Ce chlorhydrate d'oxycholine, traité par l'oxyde d'argent humide, donne, non pas l'oxycholine, mais l'anhydride identique à la bétaïne :

$$Cl.Az\begin{cases} (CH^3)^3 \\ CH^2.COOH \end{cases} + AgHO = H^2O + AgCl + (CH^3)^3{=}\begin{matrix} Az - CH^2 \\ | \quad\quad | \\ O - CO. \end{matrix}$$

Griess a obtenu également la bétaïne en traitant le glycocolle par l'iodure de méthyle, d'où le nom de triméthylglycocolle (anhydride) qu'on lui a encore donné :

$$\begin{matrix} CH^2.AzH^2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + 3CH^3.I = 3IH + (CH^3)^3\begin{matrix} Az - CH^2 \\ | \quad\quad | \\ O - CO. \end{matrix}$$

Glycocolle. Iodure de méthyle. Ac. iodhydriq. Triméthylglycocolle anhydre.

La bétaïne ou oxycholine est une base cristallisant en prismes brillants et volumineux, déliquescents, à saveur fraîche et sucrée, inertes à l'égard de la lumière polarisée et neutres au tournesol, bien que formant des sels cristallisés. Elle paraît sans action sur l'économie.

En 1875, Schmiedeberg et Harnack ont prétendu que l'*amanitine* (2), principe retiré de l'*amanitus muscarius* et de même formule que la choline, ne lui serait pas identique mais isomérique, comme d'ailleurs la base retirée du jaune d'œuf ; toutes deux représentaient non l'hydrate de *triméthylhydroxéthylène-ammomium*, mais l'hydrate de *triméthylhydroxéthylidène-ammonium*, et avaient pour formule

$$HO.Az\begin{cases} {=}(CH^3)^3 \\ -CHOH \\ \quad | \\ \quad CH^3. \end{cases}$$

Comme preuve de l'exactitude de leur assertion, les auteurs disaient que l'oxydation par l'acide azotique donne, non pas la bétaïne, mais une base extrêmement vénéneuse, la *muscarine*, que Schmiedeberg et Koppe (3) ont retirée de

(1) C'est à la présence de la bétaïne dans le jus de betterave que l'on doit rattacher la production d'ammoniaques méthylées dans la distillation sèche des résidus de la fermentation des vinasses de betterave.

(2) Schmiedeberg et Harnack, *Chem. Centralbl.*, 1875, p. 629.

(3) Schmiedeberg et Koppe, *Deutsch. chem. Gesellsch.*, 1870, p. 281.

l'*agaricus muscarius* (1869), base qui se forme également au commencement des fermentations putrides, d'après Brieger, et qui répond à la formule :

$$C^5H^{15}AzO^3 = HO.Az\begin{cases}(CH^3)^3 \\ -CH.OH \\ \quad | \\ CH^2.OH.\end{cases}$$

Mais dès l'année suivante, Schmiedeberg et Harnack (1) revenant sur leur opinion primitive, ont reconnu que l'amanitine est identique avec la choline, et que toutes deux se transforment en muscarine quand on les oxyde au moyen de l'acide azotique concentré (2).

Cette muscarine serait en outre représentée par la formule nouvelle :

$$HO.Az\begin{cases}(CH^3)^3 \\ CH^2-CH\begin{matrix}\diagup OH \\ \diagdown OH.\end{matrix}\end{cases}$$

Les recherches plus récentes de Bœhm (3) ont démontré que la muscarine artificielle n'est pas identique à la muscarine de la fausse oronge, mais constitue un isomère de cette dernière avec laquelle elle présente des différences dans son action physiologique.

NÉVRINE.

$$C^5H^{13}AzO = HO.Az\begin{cases}CH^3 \\ CH^3 \\ CH^3 \\ C^2H^3.\end{cases}$$

Préparation. — 1° *Extraction du cerveau.* — Un cerveau de bœuf *bien frais*, débarrassé de ses enveloppes, est réduit en une pulpe que l'on passe à travers un linge et qu'on épuise par l'alcool éthéré chaud. On obtient une liqueur jaune foncé, dont on retire l'éther et l'alcool par distillation; le résidu visqueux est bouilli avec de l'eau de baryte et donne des savons barytiques qui surnagent et une solution de neurine; on en chasse la baryte par un courant d'acide carbonique, on évapore le liquide filtré à siccité et on épuise le résidu par l'alcool fort. La solution alcoolique alcaline, acidulée par l'acide chlorhydrique donne, par le chlorure de platine, des flocons jaunes de chloroplatinate de neurine qui augmentent par addition d'éther et qu'on lave à l'alcool éthéré; à partir de ce moment, on suit la marche indiquée pour la préparation de la choline.

On peut appliquer le procédé qui vient d'être décrit au protagon de Liebreich.

2° *Synthèses de Würtz* (4) *et de Hoffmann* (5). — On abandonne à la température ordinaire un mélange d'une solution concentrée de triméthylamine et de bromure (Hoffmann) ou iodure (Würtz) d'éthylène; on obtient de l'iodure (ou

(1) Schmiedeberg et Harnack, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. VI, p. 101.
(2) Schmiedeberg et Harnarck, *Chem. Centralbl.*, t. VII, p. 554 et 560, 1876.
(3) Bœhm, *Arch. f. expér. Pathol.*, t. IX, p. 87, 1885.
(4) Würtz, *Dict. de chim.* (*art. Névrine*), t. II, 1, p. 535.
(5) Hoffmann, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXL, p. 306.

bromure) de triméthyliod- (ou brom-) éthylène-ammonium qui, traité par l'hydrate d'argent, donne une base identique, suivant les auteurs, avec la choline (ancienne neurine), mais que Baeyer a reconnue être une base vinylique :

$$\mathrm{Az}\begin{cases}\mathrm{CH^3}\\ \mathrm{CH^3}\\ \mathrm{CH^3}\end{cases} + \mathrm{C^2H^4.I^2} = \mathrm{I.Az}\begin{cases}\mathrm{CH^3}\\ \mathrm{CH^3}\\ \mathrm{CH^3}\\ \mathrm{C^2H^4.I}\end{cases}$$

Triméthylamine. Iodure d'éthylène. Iodure de triméthyliod-éthylène-ammonium.

$$\mathrm{I.Az}\begin{cases}\mathrm{(CH^3)^3}\\ \mathrm{C^2H^4.I}\end{cases} + \mathrm{2AgHO} = \mathrm{2AgI} + \mathrm{H^2O} + \mathrm{HO.Az}\begin{cases}\mathrm{(CH^3)^3}\\ \mathrm{C^2H^3}\end{cases}.$$

Iodure de triméthyliod-éthylène-ammonium. Hydrate d'argent. Iodure d'argent. Eau. Névrine.

3° *Transformation de la choline en névrine* (Baeyer) (1). — On traite la choline par un excès d'acide iodhydrique et du phosphore amorphe, qui donnent de l'iodure de triméthyliodéthylène-ammonium qu'on décompose ensuite par l'oxyde d'argent humide :

$$\mathrm{3HO.Az.}\begin{cases}\mathrm{(CH^3)^3}\\ \mathrm{C^2H^4.OH}\end{cases} + \mathrm{3I^2} + \mathrm{Ph^2} = \mathrm{3I.Az}\begin{cases}\mathrm{(CH^3)^3}\\ \mathrm{C^2H^4.I}\end{cases} + \mathrm{3H^2O} + \mathrm{Ph^2O^3}.$$

Choline. Iode. Phosphore. Iodure de triméthyliodéthylène ammonium. Anhydride phosphoreux.

Constitution de la névrine.

La névrine ne diffère de la choline que par une molécule d'eau en moins ; et comme elle garde sa fonction basique, la molécule d'eau éliminée provient d'une déshydratation intramoléculaire qui porte sur le radical *hydroxéthylène* $\mathrm{C^2H^4.OH}$, que nous écrirons, pour les besoins de la cause, $-\mathrm{CH^2.CH^2OH}$, et le transforme dans le radical *vinyle*, encore monoatomique $-\mathrm{CH}=\mathrm{CH^2}$.

La névrine est donc l'*hydrate de triméthylvinylammonium :*

$$\mathrm{C^5H^{13}AzO} = \mathrm{HO.Az}\begin{cases}\mathrm{CH^3}\\ \mathrm{CH^3}\\ \mathrm{CH^3}\\ \mathrm{CH{=}CH^2}.\end{cases}$$

Propriétés. — La névrine est un liquide à réaction très alcaline, comme la choline; son chlorhydrate cristallise en fines aiguilles incolores et déliquescentes, et forme, avec les sels d'or et de platine, des chlorures doubles très peu solubles (distinction de la choline). Le chloroplatinate est en petits cristaux octaédriques de couleur rubis; le chloroaurate cristallise en prismes aplatis jaunes.

La solution de chlorhydrate de névrine précipite par les réactifs généraux des alcaloïdes, y compris le tannin qui ne donne rien avec le sel correspondant de choline.

Liebreich a prétendu que, par des dissolutions et des cristallisations répétées,

(1) Baeyer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXL, p. 309.

le chloroplatinate de choline finissait par se transformer en chlorure double vinylique; la réalité de cette assertion a été contestée par Würtz (1).

Würtz a réussi, par contre, à passer de la névrine à la choline par une simple hydratation.

La névrine est une base vénéneuse redoutable, dont 0gr,04 suffisent pour tuer un lapin vigoureux; le chat paraît y être plus sensible encore, et n'exige que 0gr,01 pour être frappé à mort.

Les symptômes de l'intoxication par le chlorhydrate de névrine sont les suivants : salivation d'abord visqueuse, puis très abondante, fluide et alcaline; larmoiement; sueurs alcalines; accélération de la respiration et du cœur; contraction pupillaire, diarrhée et vomissements, convulsions cloniques, puis enfin collapsus et mort par arrêt du cœur en diastole.

Comme pour la muscarine, l'atropine est l'antidote de la névrine dont l'action physiologique se rapproche d'ailleurs beaucoup de celle de l'alcaloïde de la fausse oronge.

2° EXTRAIT ÉTHÉRÉ DU CERVEAU.

La pulpe cérébrale desséchée cède à l'éther un certain nombre de principes, parmi lesquels prédominent la cholestérine et les corps gras neutres; on y trouve encore des traces de lécithine, des acides gras, palmitique, stéarique et oléique qui proviennent sans doute de l'altération, après la mort, de substances complexes comme la lécithine, et n'existent pas dans le tissu cérébral normal et encore vivant, des matières extractives.

Séparation des principes qui constituent l'extrait éthéré. — Cette séparation s'effectue plus commodément en partant directement de la pulpe cérébrale. On traite un cerveau délayé dans l'eau par du saccharate de plomb et on abandonne le tout pendant vingt-quatre heures; on sépare par le filtre la masse floconneuse (*a*) et on coagule à l'ébullition le liquide rougeâtre obtenu. Par une nouvelle filtration, on sépare un coagulum brun formé en majeure partie par l'albumine cérébrale et un liquide (*b*).

La masse floconneuse (*a*) est épuisée à chaud par l'alcool éthéré, et le liquide obtenu laisse déposer, par le refroidissement, des flocons auxquels l'éther enlève la cholestérine et les graisses en respectant la lécithine.

La solution éthérée, évaporée, laisse un résidu qu'on saponifie par une solution alcoolique chaude de potasse; après évaporation de l'alcool, le produit est traité par l'eau qui dissout les savons et la glycérine, et jeté sur un filtre qui retient la cholestérine; on dessèche le filtre et on l'épuise par l'alcool chaud qui laisse déposer la cholestérine par le refroidissement.

CHOLESTÉRINE.

La cholestérine forme environ le tiers de l'extrait alcoolico-éthéré du cerveau, qui en contient une proportion de 7,7 à 11,5 p. 1000, chez l'homme, d'après A. Flint.

(1) Würtz, *loc. cit.*

Associée aux corps gras, elle existe en abondance dans la substance blanche dont elle forme environ 1/6e en poids, tandis qu'elle diminue considérablement dans la substance grise qui n'en contient que 1/20e environ (Petrowski).

On a dit déjà plusieurs fois que la cholestérine accompagne partout la lécithine et les nucléines; on rencontre, en effet, ces trois composés dans tous les tissus animaux et végétaux, ainsi que dans le lait (Tolmatscheff et Schmidt-Mulheim) (1).

La cholestérine a pour formule $C^{26}H^{44}O$ ou $C^{25}H^{42}O$; elle se comporte, tantôt comme un alcool monoacide, tantôt comme un hydrate de terpène; son histoire a été faite ailleurs (2).

La cholestérine est unie en partie au moins, dans le cerveau, à un acide gras, l'acide coléique, et ne s'en sépare que par la saponification (A. Gautier) (3).

3. MATIÈRES EXTRACTIVES DU CERVEAU.

Séparation. — Le liquide (*b*) provenant du cerveau traité par le saccharate de plomb, est additionné de sous-acétate de plomb qui donne un précipité contenant l'inosite, l'acide urique et la sarcine. La solution retient l'acide lactique, la créatine, la xanthine, l'hypoxanthine, l'urée et quelques acides volatils et solubles dans l'eau, de la série grasse : on sépare ces différents corps par les procédés connus (voir Tissu musculaire, p. 476).

Le précipité plombique, décomposé par l'hydrogène sulfuré, donne une solution aqueuse qui, concentrée et abandonnée au froid, laisse déposer des cristaux d'acide urique ; le liquide qui reste, additionné d'alcool fort, abandonne l'inosite.

Neukomm a retiré, du cerveau de bœuf, jusqu'à 0,8 p. 100 d'*inosite*.

Frerichs et Stædeler ont trouvé la *leucine* dans le cerveau d'un individu mort d'une atrophie du foie; Neukomm (4) en a également constaté la présence après diverses maladies. Suivant Lorenz, la leucine n'existe pas dans le cerveau normal.

La présence de l'*urée* dans le cerveau est également douteuse; elle existe cependant dans le cerveau des poissons cartilagineux, et Schültze l'a signalée dans l'organe électrique de la torpille.

W. Muller a retiré du cerveau de bœuf 0gr,6 d'*acide urique* pour 25ks de matière, et 0,5 p. 1000 d'*acide lactique*. Scherer n'a trouvé que des traces de *xanthine* et d'*hypoxanthine;* enfin, la *créatine* existe dans le cerveau humain dans la proportion de 0,025 environ p. 1000 (Muller).

La nature de ces diverses matières extractives, et surtout la présence de l'inosite, de la créatine, de l'acide lactique, de la xanthine et de l'hypoxanthine, démontrent la plus grande analogie entre les produits de désassimilation du

(1) Tolmatscheff, *Med. Chem. Untersuch.*, de Hoppe-Seyler, fasc. II, p. 272, 1867, et Schmidt-Mulheim, *Pflüger's Archiv.*, t. XXX, p. 384, 1883.

(2) Voir *Bile, article : Cholestérine*, p. 281 et 291.

(3) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1891, p. 544.

(4) Neukomm, *Uber. d. Vorkomm. von Leucin, Tyrosine u. s. w. in Menschl. Körper bei Krankh.* Dissertation, Zurich, 1859, et *Arch. Anat. u. Physiol.*, 1860, p. 1.

cerveau et ceux du tissu musculaire, analogie que l'on voit se poursuivre dans la composition des matières minérales.

IX. MODIFICATIONS CHIMIQUES DE LA SUBSTANCE NERVEUSE AU REPOS OU EN ACTIVITÉ.

L'intégrité physiologique d'un organe exige une alternance de travail et de repos qui y détermine les mouvements moléculaires d'assimilation et de désassimilation nécessaires à son entretien et au renouvellement de ses matériaux constitutifs. Il en est évidemment ainsi du cerveau ; et c'est de ces modifications intimes de la substance nerveuse que nous allons exposer ce que l'on sait, dans l'état actuel de la science.

Le nerf au *repos* possède une réaction alcaline; par le travail il devient acide ; mais, pendant le repos qui suit un travail modéré, le système nerveux se régénère aux dépens des matériaux nutritifs que lui apporte le sang qui se charge, à son tour, des produits de déchets fabriqués pendant la période d'activité; ce n'est là, en définitive, qu'un cas spécial des phénomènes généraux de la nutrition, dont nous ignorons encore complètement le procédé.

Mais ce qui en démontre la réalité, c'est le résultat de la ligature des vaisseaux nutritifs; à la suite de l'obstruction de la circulation dans un muscle, ses nerfs moteurs perdent leur excitabilité, probablement par suite d'un trouble apporté dans la nutrition des plaques motrices terminales.

Que se passe-t-il dans l'état d'*activité?* et quels sont les agents excitateurs ou paralysants de cette activité? Les agents chimiques sont loin d'agir de la même façon sur les nerfs et sur les muscles. Les acides étendus restent presque inertes à l'égard des nerfs; les solutions diluées d'alcalis et de leurs carbonates, les solutions concentrées de sels alcalins neutres stimulent les nerfs aussi bien que les muscles; un contact prolongé abolit l'excitabilité, probablement par désorganisation de la substance nerveuse. La glycérine met les nerfs moteurs en état de tétanos et n'agit pas sur les muscles.

Les substances volatiles comme l'éther, le chloroforme, augmentent d'abord l'excitabilité nerveuse et la font ensuite disparaître.

L'oxygène paraît sans action sur l'excitabilité nerveuse qui persiste aussi longtemps dans des gaz inertes (Ranke) et dans le vide humide (Ewald) que dans l'air.

La dessiccation partielle, jusqu'à une limite de 40 p. 100 d'eau (Birkner), ou l'action des substances qui peuvent enlever de l'eau au nerf, poudres absorbantes, solutions concentrées, augmente l'excitabilité qui est abolie, au contraire, par l'imbibition aqueuse ou par des solutions étendues.

L'élévation de température, aussi bien que le froid, émousse l'excitabilité qui disparaît peu à peu au-dessus de 50° et se trouve complètement abolie à 65°.

Les alternatives régulières d'activité et de repos paraissent le plus favorables au maintien de l'excitabilité physiologique des nerfs; un repos prolongé finit par l'abolir en déterminant l'atrophie et la dégénérescence de la fibre nerveuse. On a vu précédemment l'influence nocive de l'arrêt de la circulation qui s'exerce aussi bien sur les nerfs moteurs que sur les nerfs sensitifs.

Dans l'anémie, l'excitabilité d'abord un peu augmentée diminue ensuite.

Pendant l'activité du tissu nerveux, il se produit un *échauffement* qui a donné lieu à des discussions. Valentin et Oehl ont constaté, le premier sur la grenouille et les animaux hibernants, le second sur les animaux à sang chaud, une élévation de température des nerfs au moment de leur excitation ; puis Helmholtz et Heidenhain ont nié le fait ; mais Schiff (1) est parvenu à démontrer, d'une façon péremptoire, l'élévation de température des nerfs tétanisés par des courants induits ; il avait d'ailleurs, depuis longtemps, soutenu cette thèse en s'appuyant sur les variations de température qu'éprouve la substance cérébrale du poulet à chaque changement de couleur, quand on fait passer devant ses yeux une bande de papier teintée de différentes couleurs.

En même temps que se produit cette élévation de température qui peut s'étendre au corps tout entier, sous l'influence d'une excitation nerveuse prolongée, on observe une *augmentation* dans l'exhalation de l'*acide carbonique* (Davy) (2) et dans les *matières extractives* qui constituent les produits de déchets de la substance nerveuse. Ces matières extractives sont encore incomplètement connues.

Elles contiennent de l'acide lactique qui communique sa réaction au tissu. D'après les recherches de Byasson (3) et de Liebreich, le tissu nerveux paraît surtout consommer, pendant l'état de travail, des matières albuminoïdes, d'où une augmentation de l'*urée* dans les urines.

Voici d'ailleurs les résultats obtenus par Byasson en se soumettant lui-même, successivement, pendant trois périodes de temps de trois jours chacune, au repos absolu, puis à un travail musculaire violent et enfin à un travail cérébral très appliquant :

		Urée sécrétée en 24 heures.
1re Période	Repos absolu	20gr,46
2e —	Travail musculaire	22 ,90
3e —	Travail cérébral	23 ,88

Malheureusement, ces conclusions perdent beaucoup à remarquer que les variations dans l'excrétion de l'urée, sous l'influence des changements de régime ou de travail, ne montrent leur maximum que 36 et même 48 heures après que la modification a eu lieu.

Speck a d'ailleurs constaté expérimentalement l'influence absolument nulle du travail intellectuel sur la production de l'urée.

(1) Schiff, *Recherches sur l'échauffement des nerfs, Arch. de physiologie,* 1869.
(2) Davy, *Arch. gén. de médec.*, 1846, supplément.
(3) Byasson, *Relations qui existent entre l'activité cérébrale et la composition des urines*, thèses de Paris, 1868.

Flint considère la cholestérine comme un produit de déchet de la substance cérébrale ; mais nous avons vu que ses analyses du sang de la carotide et de la jugulaire soulèvent des objections qui enlèvent toute valeur à ses conclusions.

Byasson admet que l'*acide phosphorique* excrété par les urines augmente encore après le travail cérébral ; cette opinion, déjà soutenue par Hammond et Mosler, paraît coroborée par l'augmentation très sensible de l'acide phosphorique total contenu dans les urines, à la suite des excitations du coït (Ritter).

Hodges-Wood (1) a prétendu que dans l'état de réflexion du cerveau, la quantité totale d'acide phosphorique éliminée par les urines reste constante, mais qu'il se produit une rupture d'équilibre entre les phosphates alcalins et les phosphates terreux, les premiers augmentant, tandis que les seconds diminuent.

Il règne donc une certaine obscurité, ou au moins un doute, sur cette question des variations de l'acide phosphorique et de l'urée sous l'influence du fonctionnement du système nerveux.

Les nerfs sont, comme les muscles, impressionnés par les produits de désassimilation qui augmentent pendant leur activité et par le fait même de cette activité ; il en résulte également une *fatigue* spéciale du nerf, qui se produit cependant beaucoup moins vite que dans le muscle (Bernstein).

Ranke a appliqué aux nerfs sa théorie de l'influence des acides sur l'apparition de la fatigue dans les muscles ; suivant lui, produisent la fatigue des nerfs tous les acides et en particulier l'acide lactique que l'on trouve dans le muscle aussi bien que dans le nerf fatigués, mais aussi toutes les substances qui résultent de la désassimilation de la matière nerveuse.

Comme le fait remarquer Gautier (1) dans une des belles pages de son *Traité de chimie biologique*, tous ces caractères physiques ou chimiques du travail cérébral, chaleur produite, mutation de matière, fatigue nerveuse, etc., sont les preuves irréfutables de la matérialité des phénomènes cérébraux qui amènent l'impression, précèdent ou suivent la sensation. Mais tous ces phénomènes matériels s'arrêtent à cette impression qui précède la conscience, la pensée, la détermination d'agir ou volonté, de telle sorte que l'acte intime qui suit l'impression toute matérielle de la sensation nerveuse et qui comprend la conscience et la comparaison des perceptions, le raisonnement sur les causes et les effets, la détermination d'agir, n'est plus un acte physico-chimique et n'a pas d'équivalent mécanique ou chimique.

(1) Hodges-Wood, *Bull. Soc. chim.*, t. XIV, p. 88.

(2) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1891, p. 346; consulter aussi à ce sujet : Hirn, *La Thermodynamique et l'étude du travail chez les êtres vivants*, 1887.

X. VARIATIONS DE COMPOSITION DE LA SUBSTANCE NERVEUSE A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE.

Nos connaissances sur les variations diverses que peut éprouver la composition de la substance nerveuse dans les conditions normales aussi bien qu'à l'état pathologique, sont des plus rudimentaires.

Influences physiologiques.

De même que le *sexe*, l'*âge* paraît sans influence bien sensible sur la composition du cerveau. Il peut cependant contenir un peu plus d'eau chez l'enfant, et plus de matières albuminoïdes chez l'adulte, que chez les individus très jeunes ou très vieux.

Schlossberger (1) a trouvé, dans le cerveau du fœtus, de 87 à 92,5 d'eau p. 100, et de 1,6 à 3,7 p. 100 de corps gras. Bibra (2) et Schlossberger ont démontré que, chez le *fœtus* et le *nouveau-né*, la proportion des *matières solubles dans l'éther* est très inférieure à celle que l'on trouve chez les adultes, et croît en partant de l'embryon et passant par le nouveau-né, pour s'élever assez rapidement avec l'âge.

D'autre part, Schlossberger a observé que, chez l'embryon, la substance blanche renferme autant d'eau et de principes solubles dans l'éther que la substance grise ; la moelle allongée donne l'extrait éthéré le plus abondant.

La quantité d'eau contenue dans la substance cérébrale est d'autant plus considérable que les animaux considérés occupent un rang moins élevé dans l'échelle.

L'inanition qui retentit d'une façon si prononcée sur le restant de l'organisme, en particulier sur les tissus graisseux et musculaire, est sans action sensible sur le cerveau qui ne diminue pas sensiblement de poids.

Bibra a fait des déterminations comparatives des *diverses parties de la masse cérébrale centrale ;* il a constaté :

1° Que, chez l'homme et les divers animaux, la moelle épinière renferme moins d'eau et plus de principes solubles dans l'éther que le cerveau pris dans son ensemble ;

2° Que, quels que soient l'âge et l'espèce considérés, l'extrait éthéré de la moelle épinière est plus riche en cholestérine que celui du cerveau, et, inversement, contient moins de corps gras ;

3° Que l'extrait éthéré de la moelle contient un peu moins de phosphore que le cerveau ;

4° Que, chez un même sujet, les nerfs différents, ou chez des individus différents, les nerfs analogues présentent des différences notables, relativement aux propor-

(1) Schlossberger, *Erster Vers. einer allgem. u. vergl. Thierchemie*, Leipzig, 1856 (Nerven).
(2) Bibra, *Vergl. Unters. u. d. Gehirn d. Menschen u. d. Wirbelthiere*, Mannheim, 1854

tions d'eau et d'extrait éthéré, de telle sorte qu'il est impossible d'établir une loi générale.

Dans un long travail destiné à étudier l'influence de l'activité cérébrale sur la sécrétion des phosphates dans l'urine, chez l'homme au repos musculaire, Beaunis (1) a déterminé les quantités absolues et relatives d'acide phosphorique éliminées par heure, pendant le lever, le coucher, le jour et la nuit. Voici ses résultats :

	QUANTITÉ D'ACIDE PHOSPHORIQUE ÉLIMINÉE PAR HEURE	
	Absolue	Relative
Lever	0gr,0910	100,0
Coucher	0 ,0840	92,3
Jour	0 ,0894	100,0
Nuit	0 ,0871	97,4

L'état de veille correspond donc à une augmentation dans la sécrétion de l'acide phosphorique ; mais cette augmentation est, en définitive, bien faible, et représente moins de 8 p. 100 de la quantité émise pendant le sommeil.

Enfin, Mairet (2) a réussi à déterminer, d'une façon plus nette et précise, l'influence réelle du travail intellectuel sur l'élimination de l'acide phosphorique et des éléments azotés par les urines. Il est arrivé aux conclusions suivantes :

1° L'acide phosphorique est intimement lié à la nutrition et au fonctionnement du cerveau. Le cerveau, en fonctionnant, absorbe de l'acide phosphorique uni aux alcalis et rend de l'acide phosphorique uni aux terres ;

2° Le travail intellectuel ralentit la nutrition générale, et diminue simultanément le chiffre de l'azote et de l'acide phosphorique uni aux alcalis excrétés par les urines;

3° Le travail intellectuel modifie l'élimination de l'acide phosphorique par les urines; il diminue le chiffre de l'acide phosphorique uni aux alcalis et augmente celui de l'acide uni aux terres.

Influences pathologiques.

Les analyses des principes constitutifs du cerveau dans diverses conditions pathologiques, même chez des individus atteints d'affections mentales, n'ont jusqu'à présent donné aucun résultat de quelque valeur.

Nous nous contenterons de rappeler les analyses de Lassaigne et de Lhéritier, faites à une époque où les groupes naturels de principes constituants du tissu nerveux, encore très mal définis, ne permettaient pas de classification rationnelle ; elles semblent démontrer que, chez l'aliéné, la proportion d'eau, des graisses et des substances phosphorées augmente sensiblement, tandis que les matières extractives diminuent.

(1) Beaunis, *Revue médicale de l'Est*, 1882, t. XIV, p. 612, 641, 673, 721, 747.
(2) Mairet, *Compt. rend.*, t. XCIX, p. 282, 1884.

Ce dernier fait indique un ralentissement dans le travail de désassimilation et, par suite, un affaiblissement, en tous cas une perturbation profonde dans la nutrition et le fonctionnement du cerveau.

Il résulte des recherches de Teissier (1) que l'excrétion des *phosphates* dans l'urine augmente très sensiblement dans certaines affections où il y a prédominance des symptômes nerveux ; citons quelques cas :

		Ph^2O^5 des phosphates terreux éliminés en 24 heures.
I.	Hypocondrie, troubles nerveux, douleurs rhumatoïdes. . . .	10^{gr},50.
II.	Troubles nerveux, dyspepsie, éruption furonculeuse.	6^{gr},25 par litre d'urine.
III.	Polyurie, polydipsie, névralgies lombo-abdominales.	12^{gr}.
IV.	Hypocondrie, irritabilité maniaque ; polyurie.	8^{gr} par litre.
V.	Névropathie, impressionnabilité nerveuse, arthritisme, dyspepsie, polydipsie, affaiblissement général	4^{gr},5 par litre.

Cette phosphaturie passagère et sans trouble profond de la nutrition a été constatée, par les médecins anglais, dans la plupart des affections du système nerveux ; tient-elle à une mauvaise assimilation des phosphates de l'alimentation, ou à une désassimilation plus grande de la substance nerveuse ? on n'en sait rien ; mais on a opposé à la seconde hypothèse le fait de la présence du phosphore dans le cerveau, à l'état de combinaison organique d'une part et de sels sodiques et potassiques de l'autre. Cette objection n'a pas grande valeur ; car les phosphates alcalins éliminés par le rein peuvent se transformer en sels terreux par une double décomposition, sous l'action des sels calcaires avec lesquels ils se trouvent en contact dans la vessie.

Il semblerait donc que les phosphates de l'urine subissent une hypersécrétion notable dans les affections du cerveau et de la moelle épinière, et en particulier dans l'hypocondrie et certaines formes de paralysie, notamment la paralysie générale.

Mais on doit à Vanni et Pons (1) des recherches plus récentes sur l'excrétion des phosphates par les urines, dans les *affections des diverses parties du système nerveux*, et dont les résultats sont loin d'être d'accord avec ceux de Teissier. Leurs analyses, au nombre de 214, se distribuent sur 17 malades. Voici leurs résultats exprimés en grammes d'anhydride phosphorique par 24 heures :

(1) L.-J. Teissier, *Du diabète phosphatique*, thèse inaugur., Lyon, 1877.
(2) Vanni et Pons, *Ann. di Chim. e di Farmac.*, 4e série, t. VI, p. 259-269, 1887.

Nos	MAXIMUM	MINIMUM	MOYENNE	Nos	MAXIMUM	MINIMUM	MOYENNE
	Affections du cerveau				Affections des nerfs		
1	3,000	1,050	2,043	1	1,680	0,240	1,035
2	3,125	0,752	1,702 (?)	2	1,210	0,370	0,718
3	2,625	0,662	1,702	3	7,140	0,220	1,395
4	1,400	0,844	0,450	4	1,875	1,650	1,575
				5	5,880	3,850	4,750
	Maladies de la moelle				Maladies diverses		
1	3,075	1,530	2,054				
2	3,125	0,752	1,664	1	3,000	1,265	1,722
3	1,750	0,960	1,402	2	0,530	0,090	0,198

Si l'on admet que l'excrétion phosphatique journalière est, à l'état normal, de 3gr,5 (Neubauer et Vogel), de 2,133 (Beaunis), on voit que, dans tous les divers cas de maladie du cerveau, de la moelle et dans quatre cas sur cinq de maladies des nerfs (hystéro-épilepsie, paralysie agitante, tétanos, chorée), il s'est produit une *diminution de l'acide phosphorique urinaire.*

Dans les affections chroniques, on constate alternativement une augmentation, puis une diminution. Les deux derniers résultats sont relatifs à des cas d'anémie provoquée par des anchylostomes et des vomissements hystériques.

Mairet (1) a étudié les modifications apportées dans la nutrition du système nerveux par la manie, l'épilepsie et la lypémanie ; il a observé que les périodes d'agitation de la *folie maniaque* suractivent la nutrition générale (augmentation dans l'élimination de l'azote et de l'acide phosphorique unis aux alcalis) et la désassimilation de la substance nerveuse (augmentation de l'acide phosphorique unis aux terres), tandis que les périodes de dépression amènent une diminution en sens inverse.

Il en est de même dans les attaques d'*épilepsie*; mais l'augmentation dans l'excrétion de l'acide phosphorique urinaire porte surtout sur les sels terreux qui proviennent du système nerveux surmené.

Les périodes d'anxiété de la *lypémanie* suractivent les échanges nutritifs qui se passent au sein de la substance cérébrale (augmentation de l'acide phosphorique uni aux terres), mais ralentissent la nutrition générale (diminution de l'excrétion de l'azote et de l'acide phosphorique uni aux alcalis).

Suivant Neukomm (2), la plupart des matières extractives du cerveau, leucine, tyrosine, créatinine, augmentent à l'état de maladie.

Cl. Bernard, en contradiction avec Grohe (3), n'a pas trouvé de glucose dans le cerveau et la moelle des diabétiques.

En résumé, de ce qui précède il ressort d'une manière malheureusement trop évidente que, si l'étude chimique du fonctionnement normal du cerveau est encore bien restreinte, elle est embryonnaire pour l'état de maladie.

(1) Mairet, *Compt. rend.*, XCIX, p. 328, 1884.
(2) Neukomm, *Arch. f. anat. Physiol.*, 1860, p. 1.
(3) Grohe, *Med. Centr.*, 1864, p. 870.

CHAPITRE IV.

TISSU OSSEUX.

I. GÉNÉRALITÉS, FORMES DIVERSES.

Le tissu osseux constitue, sous ses différentes formes, le squelette des êtres vivants, sur les diverses parties duquel les muscles prennent leurs points d'insertion. Reliés les uns aux autres dans le squelette, par les articulations, les os fonctionnent comme des leviers que les muscles mettent en mouvement; certains d'entre eux, enchevêtrés intimement comme dans le crâne, ou assemblés par des plans musculaires comme ceux de la cage thoracique, circonscrivent des cavités qui servent à contenir et à préserver des chocs extérieurs certains organes délicats, cerveau, organes de la respiration et de la circulation.

Au tissu osseux proprement dit se rattachent : le *tissu spécial des dents*, et certaines productions animales voisines, comme la *ramure de certains mammifères*, la *carapace des écrevisses*, les *écailles des poissons*, etc.

II. CARACTÈRES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES DU TISSU OSSEUX.

Quelle que soit leur forme, qu'ils soient allongés, courts ou aplatis, les os sont formés par des lamelles superposées d'un *tissu* plus ou moins *compact*, riche en matières minérales.

Dans les os longs, elles forment des courbes concentriques autour du canal médullaire auquel elles sont parallèles; dans les extrémités de ces os longs, dans les os plats et courts, les lamelles compactes enveloppent un *tissu* osseux *spongieux*, formé de petites cavités ou trabécules plus ou moins serrées les unes contre les autres.

Le tissu compact des os longs est parcouru par un lacis de *canaux* dits *de Havers*, anastomosés entre eux, à peu près parallèles à l'axe de l'os et venant

s'ouvrir, d'un côté sur le périoste, de l'autre dans le canal médullaire, pour recevoir les vaisseaux sanguins nourriciers qu'ils logent dans leur cavité ; les parois des canaux de Havers sont formés de lamelles concentriques de tissu compact, que viennent recouvrir de grandes lamelles osseuses parallèles à l'axe de l'os qui englobent ces nombreux canaux.

Les lamelles de tissu osseux compact sont creusées d'une foule de cavités irrégulièrement ellipsoïdales, anastomosées entre elles par des canalicules ou fissures qui vont jusqu'aux canaux de Havers; ces cavités, nommées *ostéoplastes*, contiennent des éléments cellulaires spéciaux au tissu osseux, les *corpuscules osseux*, munis d'une membrane propre (Wirchow) et d'un noyau, et envoyant des prolongements ténus dans les canalicules périphériques. Ranvier conteste l'existence de la membrane d'enveloppe et des prolongements.

Le canal médullaire des os longs et les cavités du tissu spongieux sont remplis d'un tissu connectif lâche, dont les mailles fines supportent des vaisseaux, des nerfs et des cellules spéciales, *cellules médullaires* et *miéloplaxes*; cet ensemble est noyé dans une masse jaunâtre, onctueuse ou demi-fluide, qui constitue la *moelle* des os longs, et contient environ 96 p. 100 de graisses.

On a découvert, dans les os, l'existence de faisceaux fibreux de tissu élastique calcifié (Kölliker) qui, partant du périoste, traversent les lamelles osseuses de part en part; ce sont les *fibres perforantes* de Sharpey.

La matière constituante des lamelles osseuses peut être préparée en lames suffisamment minces pour être étudiée au microscope, après des lavages à l'eau, à l'alcool et à l'éther, qui la laissent à peu près pure; quelle que soit la puissance de l'instrument, il est impossible de distinguer l'un de l'autre les deux éléments principaux de la substance osseuse, sels terreux et matière organique *osséine*, qui sont entre eux dans le rapport de 70 à 30.

III. ANALYSE IMMÉDIATE DU TISSU OSSEUX.

a) *Préparation de l'osséine.*

On râpe ou on lime un os long bien nettoyé, et l'on épuise la poudre obtenue à l'eau froide, puis à l'alcool, et enfin à l'éther, pour enlever le plus possible le sang, la graisse et les matières étrangères. On fait ensuite macérer la poudre d'os dans de l'acide chlorhydrique étendu au dixième, que l'on renouvelle tant qu'il continue à se charger de matières terreuses. Le résidu insoluble, lavé à l'eau et séché, constitue l'osséine presque pure.

Au lieu d'opérer sur la poudre d'os, si l'on fait macérer dans l'acide dilué des os entiers, les sels terreux se dissolvent encore, quoique plus lentement, et l'on obtient finalement l'osséine en une masse qui, desséchée, garde la forme et la structure de l'os lui-même.

b) *Préparation des matières minérales.*

La poudre d'os lavée à l'eau, à l'alcool et à l'éther, comme précédemment, est

incinérée au rouge dans un moufle, jusqu'à disparition complète de la matière organique et production d'un résidu parfaitement blanc. Ce résidu, humecté avec une solution de carbonate ammonique pour reconstituer les carbonates décomposés, est desséché à nouveau, puis calciné au rouge sombre pour chasser le sel ammoniacal.

Le résidu blanc est constitué par les éléments minéraux de l'os.

Une objection est à faire contre cette conclusion : les carbonates reconstitués représentent la somme des carbonates préexistants et de ceux qui proviennent de la calcination des sels organiques.

Seul, le dosage sur la poudre d'os non calciné donne la quantité réelle de carbonate terreux préexistant; la différence avec le résultat du dosage effectué sur la cendre d'os correspond aux bases terreuses qui étaient combinées aux acides organiques.

L'analyse et la séparation des sels minéraux contenus dans la cendre d'os, sont effectuées d'après les procédés connus de la chimie minérale.

On peut encore isoler la matière minérale du tissu osseux en soumettant la poudre d'os à l'action de l'eau surchauffée à 120°, dans une marmite de Papin, pendant deux ou trois heures.

L'osséine se transforme en gélatine soluble à chaud, qu'on peut séparer, par filtration, des sels minéraux qu'on obtient ainsi tels qu'ils existent dans l'os.

La calcination des os entiers, effectuée avec précaution, laisse une masse minérale, blanche, d'aspect crayeux, très friable, mais qui garde la forme primitive de l'os. On obtient ainsi, avec les éléments minéraux du tissu osseux, l'analogue de ce que donne la préparation de l'osséine, dans des conditions semblables.

c) *Séparation de la moelle.*

L'extraction de la moelle de la cavité des os longs s'effectue avec la plus grande facilité par un moyen mécanique quelconque, après qu'on a séparé à la scie les têtes osseuses, aux deux extrémités du canal médullaire, ou qu'on a fendu l'os en deux, dans sa longueur, par une section dirigée suivant l'axe.

IV. PRINCIPES CHIMIQUES CONSTITUANTS DU TISSU OSSEUX.

A l'état frais, les os renferment de l'*eau*, en dehors de laquelle on peut réduire leur composition à deux groupes d'éléments principaux : 1° de l'*osséine* ou matière collagène (1) qui donne à l'os son élasticité et sa résistance à la rupture, et 2° des *matières terreuses* insolubles dans l'eau, solubles dans les acides, auxquelles l'os doit sa rigidité et sa dureté.

A côté de l'osséine, on trouve encore des quantités variables de *corps gras*, et une trace de *matière albuminoïde* qui provient de la tunique des vaisseaux, des membranes des corpuscules osseux, etc.

(1) Hofmeister, *Ueber die chemische Structur des Collagens*, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. II, 1878.

Les matières minérales des os sont : le *phosphate tricalcique*, le *phosphate de magnésium*, le *carbonate de calcium* et le *fluorure de calcium*.

La cendre d'os peut renfermer de petites quantités de *chlorures* et *sulfates alcalins* et de *fer*, qui ne doivent pas être envisagés comme des éléments constituants de la substance osseuse, et proviennent plutôt des liquides nourriciers des os.

Nous ne parlons que pour mémoire de la *moelle* de l'os, qui est de nature essentiellement grasse (96 de graisse p. 100).

V. COMPOSITION DU TISSU OSSEUX.

Le tissu osseux frais renferme des quantités variables d'*eau*. Les premières déterminations ont donné des résultats sujets à caution.

Friedleben a trouvé : 34 à 46 p. 100 d'eau chez le fœtus;
— 40 p. 100 après quelques semaines;
— 22 p. 100 chez les adultes.

D'après Volkmann (1), la proportion d'eau varie entre 16,5 et 63,7 p. 100; elle est plus grande dans les os spongieux que dans les os longs, chez les individus obèses que chez les personnes maigres.

Ces résultats ont été obtenus dans de mauvaises conditions, d'après Gorup-Besanez (2), Volkmann s'étant contenté de chauffer ses os à proximité d'un poêle; et la même critique devra être appliquée aux chiffres suivants qui expriment la composition moyenne des os frais, d'après le même auteur :

Composition moyenne des os frais (Volkmann).

Eau	50,00
Osséine, etc.	12,40
Matières grasses	12,75
Sels fixes	21,85

Les chiffres qui paraissent les plus exacts sont de 9 à 11 p. 100 d'eau (Schützenberger), de 11 à 13,7 p. 100 (Aeby).

Cette eau serait combinée à la façon de l'eau de cristallisation des sels; Aeby base cette opinion sur ce que la poudre d'os parfaitement desséchée, humectée avec de l'eau, développe une élévation de température considérable.

La composition des os a été déterminée d'abord par Volkmann, par Bibra, puis par d'autres chimistes; mais les méthodes employées péchaient par la base et obligent à rejeter leurs résultats.

(1) Volkmann, *in Physiol. Chem.*, de Hoppe-Seyler, p. 625.
(2) Gorup-Besanez, *Chim. Physiol.*, trad. franç., t. II, p. 109.

Frerichs, le premier, a donné une analyse à peu près exacte du tissu osseux; 100 parties de matière sèche contiennent :

100 PARTIES D'OS CONTIENNENT	SUBSTANCE COMPACTE	PARTIE SPONGIEUSE
Matières organiques.	31,5	38,1
Phosphate tricalcique et fluorure de calcium. .	58,7	50,1
Carbonate de chaux.	10,1	11,7

L'auteur n'a pas dosé le phosphate de magnésium, ni les sels solubles.

Les analyses de Zalesky (1), que nous rapportons ci-dessous, sont relatives aux espèces les plus diverses, homme, bœuf, tortue, cobaye; elles établissent l'existence d'un rapport sensiblement constant entre le poids des matières organiques et celui de sels minéraux des os.

Composition des os d'espèces animales diverses (Zalesky).

100 PARTIES D'OS RENFERMENT	HOMME	BOEUF	COBAYE	TORTUE
Matières organiques.	34,56	32,02	36,95	34,70
Sels minéraux.	65,44	67,98	63,05	65,30

Heintz, a obtenu des chiffres différents, de l'analyse d'un fémur de femme sec et dégraissé :

Composition de l'os d'un fémur humain (Heintz).

Matières organiques.	28,76
Matières minérales.	71,24
	100,00

L'*osséine* forme la plus grande partie, mais non la totalité des matières organiques du tissu osseux; à côté d'elle, on trouve forcément les éléments des vaisseaux et des nerfs qui pénètrent profondément la trame de l'os, et dont la quantité, bien qu'en général très faible, peut cependant augmenter dans la partie spongieuse des os.

D'après Hoppe-Seyler (2), la proportion d'osséine est de 25 à 26 p. 100 dans le tissu osseux sec; Milne-Edwards donne les limites de 29,5 à 30,9, soit 30 p. 100 en chiffres ronds; nous adopterons ce dernier résultat et admettrons, par suite, comme composition moyenne du tissu osseux, avec Würtz et Schützenberger :

Osséine	30 p. 100
Matières minérales	70 —

(1) Zalesky, *Med. chem. Unters. v. H. S.*, 1er fascicule, p. 19.
(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 102.

Aeby (1) a observé que, dans les os frais, quand la matière organique augmente la quantité d'eau augmente également, tandis que la densité diminue, ce qui tient évidemment à la diminution corrélative des sels minéraux dont la densité est supérieure à l'unité :

Rapport entre les quantités d'eau et de matière organique et la densité des os (Aeby).

SUBSTANCE ORGANIQUE SÈCHE	EAU	DENSITÉ
30,46	10,94	1,964
31,28	11,91	1,946
32,54	13,77	1,898

Cendres d'os.

La science est riche en analyses de la *cendre d'os;* nous ne citerons cependant que celles de Heintz (2) et de Zalesky (3), relatives aux os dont ils ont déterminé la proportion de matière organique; nous y joindrons celles que Recklinghausen (4) a effectuées de la cendre d'os d'enfants :

Composition des cendres d'os dans la série animale.

100 PARTIES de cendre d'os contiennent	HOMME ADULTE			ENFANT 14 jours	ENFANT 6 ans	BŒUF		MOUTON	COBAYE	TORTUE
Acide phosphorique PhO^5	53,75	53,87	52,16	54,8	54,9	53,50	52,98	53,29	53,80	53,69
— carbonique CO^3. .	5,44	5,51	7,81	7,1	6,9	8,45	6,04	5,65	»	7,19
Calcium Ca.	38,59	38,56	40,13	37,7	38,0	40,69	38,52	32,52	40,94	39,60
Magnésium Mg.	0,47	0,48	0,29	0,5	0,3	0,28	0,57	0,58	0,49	0,37
Fluor Fl.	1,74	1,58	0,23	»	»	0,30	1,89	1,96	»	0,20
Chlore Cl	»	»	0,18	»	»	0,20	»	»	0,13	»
	(Heintz.)		(Zalesky.)	(Recklinghausen.)		(Zalesky.)	(Heintz.)		(Zalesky.)	

Les chiffres qui précèdent démontrent l'identité presque complète, dans la proportion des matières minérales, pour les os des diverses classes d'animaux, malgré la diversité des conditions physiologiques de leur existence; seules, les proportions de fluor trouvées par Zalesky sont sensiblement plus faibles que celles qu'a obtenues Heintz.

Si l'on associe entre eux les éléments analytiques précédents, on arrive à représenter la composition des cendres d'os de la façon suivante :

(1) Aeby, *Med. Centralbl.*, 1871, n° 36; 1872, n° 7, et *Bericht. d. deutch. chem. Gesellsch.*, t. VII, p. 555.

(2) Heintz, *Poggendorff's Ann.*, t. LXXVII, p. 267.

(3) Zalesky, *loc. cit.*

(4) Recklinghausen, *Arch. f. pathol. Anat.*, t. XIV, p. 466.

Composition moyenne des cendres d'os.

100 PARTIES CONTIENNENT	HOMME	ANIMAUX
Phosphate de chaux $(PhO^4)^2Ca^3$	83,89-85,90	85,98-87,38
— de magnésium $(PhO^4)^2Mg^3$	1,04-1,84	1,02-1,36
Carbonate de chaux CO^3Ca	9,06-11,00	8,96-10,34
Fluorure de calcium $CaFl^2$	3,20-0,60	0,40-0,60

Schützenberger (1) rapporte une analyse du squelette de turbot qui diffère peu des précédentes, sauf par la composition des matières minérales formées presque exclusivement de phosphate de chaux :

Composition des os du squelette du turbot.

Matière organique....................	34 p. 100
— minérale....................	66 —

On trouve encore, dans les os, outre le fluor, du *chlore* à l'état insoluble, qui figure d'ailleurs dans les analyses de Zalesky, puis des traces de *sulfates*, de *silicates*, d'*oxyde de fer* et peut-être de cuivre.

Pflüger a retiré de la substance osseuse de l'acide carbonique libre, mais en proportion très faible par rapport à l'acide combiné.

Os fossiles.

On a prétendu que les os fossiles renferment une proportion de fluor plus considérable que celle des os frais ; et dans quelques cas exceptionnels on a pu trouver jusqu'à 16 p. 100 de fluorure de calcium dans les os d'animaux antédiluviens.

Aeby (2) a constaté, sur des os trouvés dans des constructions palustres, que le fluor entrait toujours pour 1, 2 et même 3 p. 100 dans leur constitution ; que cet élément paraît s'être substitué lentement à une quantité équivalente de carbonate de chaux; enfin que la proportion d'acide phosphorique et de chaux est la même que dans les os frais.

A. Carnot (3) a démontré tout récemment, par des analyses très soignées d'os fossiles provenant de terrains d'époques différentes, que la proportion de fluor contenue dans les os va en diminuant à mesure que les terrains d'origine sont moins anciens; ainsi, tandis que, pour le terrain tertiaire, la teneur moyenne est de 0,64 de fluor, pour le quaternaire elle est de 0,35, et pour le terrain moderne elle s'abaisse à 0,05. Ces résultats sont d'accord avec l'hypothèse d'une substitution émise par Aeby.

Krocker a fait l'analyse de la partie moyenne du fémur de l'ours des cavernes, et A. Gautier a étudié la diaphyse de l'humérus du même animal :

(1) Schützenberger, *Chim. générale*, t. VI, p. 603, 1890.
(2) Aeby, *loc. cit.*
(3) A. Carnot, *Acad. des sciences*, 16 août 1892.

Analyse de l'humérus et du fémur fossile de l'ours des cavernes.

ÉLÉMENTS	HUMÉRUS	FÉMUR
Eau	8,78	7,27
Matière organique	5,24	7,53
Phosphate tricalcique	75,68	74,33
— trimagnésien	0,23	0,24
Carbonate de chaux	5,15	0,84
Fluorure de calcium	1,09	0,72
Silice	1,74	9,07 (éléments non dosés)
Alumine, fer	0,61	
Chlorure sodique	0,10	
Sulfate calcique	0,48	
Oxyde de zinc	0,15	
Plomb	traces	
	(A. Gautier)	(Krocker)

Les résultats qui précèdent montrent que les os présentent une résistance remarquable à la putréfaction; l'osséine persiste en quantité notable dans les os fossiles; et l'on trouve, dans d'anciennes sépultures datant de plus de cent ans, des os dont la partie centrale, absolument intacte au microscope, donne de la gélatine par la coction avec de l'eau acidulée.

L'osséine tend cependant à disparaître peu à peu, de la périphérie vers le centre, des os longtemps enfouis dans le sol. La substitution de la silice et de l'alumine à la matière organique amène la pétrification des os dont la densité augmente considérablement. Haidinger a constaté la présence de la *vivianite* ou phosphate ferreux hydraté $(PhO^4)^2Fe^3,8H^2O$, dans un os long qui provenait d'un squelette humain retrouvé dans une galerie de mine abandonnée depuis longtemps.

Bibra (1) a observé, dans certains cas, l'absence complète d'osséine dans les os fossiles qui renfermaient, au lieu de cette matière gélatinigène, une substance à peu près identique à la gélatine, liquéfiable à 37-40° et se prenant en gelée par le refroidissement.

Moelle osseuse.

La moelle des os est constituée par l'ensemble du tissu connectif, des vaisseaux, des nerfs et des cellules spéciales, le tout noyé dans une masse jaunâtre, onctueuse, de nature grasse, qui remplit le canal médullaire des os longs et les cavités du tissu spongieux.

Elle renferme environ 96 p. 100 de matières grasses (Berzélius), qu'on peut séparer par l'ébullition dans l'eau de la moelle enfermée dans un nouet de linge.

Cette matière grasse, qui n'a été que rarement étudiée, paraît identique à celle du tissu adipeux, mais un peu plus riche en oléine.

(1) Bibra, *Recherche chim. sur la nature des os et des dents*, Schweinfurth, 1844.

Plus consistante et d'un blanc un peu jaunâtre, elle a le caractère de la graisse du tissu cellulaire sous-cutané, dans le canal central des os longs (*moelle jaune*); elle est molle, demi-fluide, rosée ou même rouge par suite d'une prédominance des vaisseaux, dans les parties spongieuses des os (*moelle rouge, moelle fœtale*). La moelle rouge paraît contenir de jeunes globules sanguins en formation.

La moelle consistante des os longs cède à l'eau froide les mêmes substances que la viande de bœuf traitée de la même façon; celle des os spongieux lui cède de l'albumine, des matières extractives, de la matière colorante rouge qui doit être de l'hémoglobine, et un acide organique libre, qui, d'après Berzélius, serait de l'acide lactique. On y a trouvé de la sarcine (Salkowsky, Heymann) et même de la cholestérine.

La quantité de graisse des os secs varie dans des limites très considérables, de 0,1 p. 100 (dans le radius) à 67 p. 100 (os spongieux); la moyenne, chez l'homme, est de 15 p. 100.

Eylerts (1) prétend avoir trouvé, dans la moelle osseuse des bêtes à cornes, à côté des acides palmitique et oléique, un nouvel acide $C^{21}H^{42}O^2$, qu'il nomme *acide médullique.*

Mohr n'a pu retrouver cet acide, bien qu'il ait suivi la méthode d'analyse d'Eylerts; il a constamment obtenu un corps que l'analyse élémentaire, aussi bien que la détermination de son sel de baryum, ont prouvé être l'acide stéarique. L'analyse du mélange des acides gras extraits de la moelle osseuse lui a donné les résultats suivants :

Acide stéarique	9,57	pour 100.
Acide palmitique	23,33	
Acide oléique	62,86	
Acide gras volatils	néant	

VI. ÉTUDE DES ÉLÉMENTS CONSTITUANTS DU TISSU OSSEUX.

On a vu que le tissu osseux est constitué par une trame de nature organique, faisant les 3/10e de la masse totale et formée presque exclusivement d'osséine, dans les mailles de laquelle se trouvent intimement mélangés 70 centièmes de matières minérales. Dans ce paragraphe, après avoir dit quelques mots sur l'osséine, nous nous appesantirons surtout sur les matières minérales, et nous passerons en revue les hypothèses diverses émises relativement à leur mode de combinaison.

1. OSSÉINE.

L'osséine, obtenue par l'action des acides dilués sur les os, constitue, à l'état frais, une substance un peu jaunâtre, translucide, flexible et élastique; par la

(1) Eylerts, *Wittstein's Vierteljahrsschr. f. prakt. Med.*, t. IX, p. 330, 1860.

dessiccation, elle diminue de volume, durcit sans devenir cassante, et prend un aspect corné avec la forme extérieure de l'os primitif dont elle provient.

Insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, elle ne laisse, par incinération, qu'une très minime quantité de cendres.

Le caractère essentiel de l'osséine est de se transformer en gélatine sous l'influence de l'eau bouillante, mieux encore sous pression et au contact d'une trace d'acide.

L'osséine et la gélatine présentent une composition centésimale très voisine.

Composition centésimale de l'osséine et de la gélatine.

100 PARTIES RENFERMENT	OSSÉINE	GÉLATINE
Carbone	50,2	50,0
Hydrogène	6,5	6,5
Oxygène	26,2	26,0
Azote	16,9	17,5
Soufre	0,2	»

Il paraît exister des osséines très voisines, par leurs propriétés, de l'osséine des os, et qui proviennent des productions animales voisines des os, telles que les arêtes de poissons, l'ivoire, la corne de cerf, les écailles de poissons.

On a aussi prétendu (1) que le squelette osseux renfermerait un peu de kératine réfractaire à l'action de l'eau bouillante.

2. MATIÈRES MINÉRALES DES OS.

Les matières minérales des os sont presque exclusivement formées de *phosphate tribasique de chaux* associé à de petites quantités de *phosphate de magnésium*, de *carbonate* et de *fluorure de calcium*, avec des traces de chlorures. Cette composition est la même pour toute la série animale, quelle que soit la diversité des conditions physiologiques des individus que l'on considère.

On admet aujourd'hui que les os renferment du *phosphate tricalcique* $(PhO^4)^2Ca^3$. Berzélius avait proposé la formule $3PhO^5,8CaO$, que l'on peut interpréter en admettant l'existence, dans les os frais, d'un mélange de $(PhO^4)^2Ca^3$ et de phosphate monocalcique PhO^4CaH.

Mais les analyses de Heintz et de H. Rose démontrent que la chaux existe dans les os en quantité exactement suffisante pour saturer complètement les trois acides phosphorique, carbonique et fluorhydrique, et que le phosphate de chaux qui s'y trouve répond bien à la formule $(PhO^4)^2Ca^3$; ces résultats ont été confirmés par Aeby, Zalesky, etc.

Nous verrons cependant que, dans les os humains de sujets jeunes, Recklinghausen, puis Scherer, ont admis et démontré l'existence d'un phosphate acide répondant à la formule $PhO^4CaH.2aq$.

L'acide carbonique paraît uniquement combiné à de la chaux, sous la forme

(1) Smith, *Les os contiennent-ils de la kératine? Zeitsch. f. Biol.*, t. XIX, 1883.

de *carbonate de chaux* dont la quantité, beaucoup plus faible que celle du phosphate de chaux, est cependant plus considérable que celle des autres éléments des cendres d'os pris dans leur ensemble. D'après Aeby (1), le carbonate de chaux formerait, dans le tissu osseux, une combinaison avec le phosphate tricalcique répondant à la formule :

$$6(PhO^4)^2Ca^3, 2CO^3Ca, 3H^2O.$$

On admet que la magnésie existe dans les os, combinée uniquement à l'acide phosphorique, à l'état de *phosphate trimagnésien*, et non sous la forme de carbonate.

Malgré l'opinion adverse de Ress, on admet généralement que le fluor existe dans le tissu osseux à l'état de *fluorure de calcium*. Ce fluorure de calcium serait peut-être intimement combiné au phosphate tricalcique, à l'état d'une sorte d'*apatite* d'origine animale.

L'apatite naturelle des minéralogistes renferme, en effet, pour 3 molécules d'acide phosphorique, 5 atomes de calcium et 1 de fluor; sa constitution, exprimée par la formule :

$$(PhO^4)^3Ca^5Fl = (PhO^4)^3 \begin{array}{l} \diagup Ca^4 \\ \diagdown Ca - Fl, \end{array}$$

montre que le phosphate de chaux et le fluorure de calcium sont dans le rapport de 12,9 à 1, tandis que dans les os, même les plus riches en fluor, le rapport est de 17,6 à 1.

Il y a donc certainement un excès de phosphate terreux qui n'est pas uni au fluorure de calcium sous forme d'apatite, dans la cendre d'os (Zalesky, Aeby, etc.)

Le chlore contenu dans la partie minérale des os s'y trouve à l'état de *chlorure de calcium insoluble*, d'après Zalesky, et probablement sous la forme d'une combinaison analogue à l'apatite.

Le phosphate de chaux et le carbonate ne se trouvent pas à l'état cristallisé dans les os frais ; le microscope n'y révèle aucune trace de cristallisation, à laquelle l'osséine semble d'ailleurs s'opposer (Schlossberger); mais on a trouvé des cristaux superficiels d'apatite sur des os humains enfouis depuis longtemps (Girardin); ce dernier fait parle en faveur de la théorie énoncée plus haut relativement à l'existence hypothétique de ce minéral dans le tissu osseux frais.

VII. MODES D'ASSOCIATION DES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DES OS.

On a cherché à expliquer l'association des deux ordres d'éléments constitutifs, minéraux et organique, du tissu osseux. Les uns ont voulu voir, dans l'ossification, la formation d'un dépôt mécanique de sels minéraux dans la trame de la matière collagène, tandis que, pour les autres, le tissu osseux serait une véri-

(1) Aeby, *Med. Centralbl.*, t. XVI, 1878.

table combinaison (1) de matière organique et de matière minérale. Ces deux opinions ont certaines preuves à l'actif de chacune d'elle.

En faveur du dépôt des éléments minéraux dans la trame d'osséine, on invoque la facilité extrême avec laquelle on peut séparer absolument les deux genres d'éléments l'un de l'autre, en maintenant à celui qu'on respecte la forme primitive de l'os : calcination de l'osséine qui laisse un squelette minéral, et dissolution des sels minéraux dans les acides étendus qui respecte l'osséine. Cette théorie, plus généralement admise que l'autre, s'accorde avec les expériences de Maly et de Donath (2).

Mais, d'un autre côté, on a constaté que si l'on isole les deux parties constituantes de l'os, qu'on les dissolve séparément, puis qu'on traite leur mélange par un réactif de précipitation qui n'agisse d'ordinaire que sur l'un des éléments, celui-ci entraîne l'autre avec lui. Ainsi une solution mixte de gélatine et de sels osseux dans l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique, traitée par un léger excès d'ammoniaque, laisse se précipiter les sels terreux, qui entraînent avec eux jusqu'à 20 p. 100 de gélatine, si intimement unie aux phosphates qu'on ne peut l'enlever par l'eau. Un fait analogue se produit quand on traite par le tannin le mélange précédent; cette fois, c'est le précipité de gélatine et de tannin qui entraîne des sels terreux.

Wœhler a en outre montré que l'eau finit par enlever à l'os une certaine quantité de phosphate de chaux, qui est cependant insoluble quand il est pur, et dont la solution paraît s'effectuer à la faveur de la matière organique.

Il y a donc, dans l'os, association intime de la matière organique aux terres osseuses, sans qu'on puisse cependant admettre l'existence d'une combinaison chimique qui n'est pas plus démontrée que celle de la constitution de l'hémoglobine par l'union intime d'un squelette de nature albuminoïde avec du phosphate de fer, comme le voudrait Jolly.

VIII. VARIATIONS DE COMPOSITION DU TISSU OSSEUX DANS L'ESPÈCE HUMAINE ET DANS LA SÉRIE ANIMALE.

La composition du tissu osseux, en général assez constante, peut cependant subir de légères variations dans des circonstances que nous qualifierons de *physiologiques*, et qui tiennent à la nature des os, à l'âge, à l'espèce, au sexe, au régime alimentaire de l'individu.

Les influences *pathologiques* ont beaucoup plus d'effet, et peuvent modifier profondément la composition primitive du tissu osseux.

Influences physiologiques.

1° *Influence de la nature de l'os.* — Les différences observées, souvent faibles, portent aussi bien sur la matière organique que sur les sels minéraux.

(1) Voir Lehmann, *Gmelin's Handbuch* (2), t. VIII, p. 557.
(2) Maly et Donath, *Wiener akad. Sitzungsb.*, t. LXVII, p. 2, 1873.

Les os *longs*, et principalement le fémur, renferment plus de cendres que les os courts (Zalesky); cependant on a trouvé fréquemment, dans les os courts de la tête, occipital et rocher, plus de sels fixes que dans les os longs.

Pour le même os, Fremy (1) a trouvé plus de sels dans la partie compacte que dans la substance spongieuse, observation qu'ont confirmée Bibra et Frerichs :

Quantité de cendres contenue dans 100 parties d'os.

	PARTIE COMPACTE	PARTIE SPONGIEUSE	AUTEURS
I. Cendres du fémur	64,3	59,7	Fremy.
Carbonate de chaux	9,3	7,0	
II. Cendres	69,5	61,8	Bibra et Frerichs.

Bibra (2) et Frerichs ont également observé l'existence d'une quantité de phosphate de chaux plus considérable dans la partie compacte que dans la partie spongieuse, résultat confirmé par Volkmann, et que les auteurs attribuent aux variations en sens inverse de l'osséine, mais que Schlossberger croit expliquer, avec plus de raison, par le développement exagéré du tissu médullaire et vasculaire. En effet, Recklinghausen a montré que les différences considérables signalées par Bibra et Frerichs disparaissent dès qu'on opère sur des os parfaitement dépouillés de tous les tissus étrangers.

Le tableau suivant paraît établir une différence de composition très nette dans les os des diverses parties du squelette :

Quantité de cendres contenues dans 100 parties d'os.

ESPÈCE D'OS	FEMME DE 22 ANS	FEMME DE 25 ANS
Fémur, tibia, occipital	64,60	68,40-68,80
Humérus	64,10	69,25
Clavicule	»	67,51
Côtes	»	64,57
Sternum	»	51,43
Omoplate	63,30	65,48
Vertèbres	54,25	»
Crâne	64,10	»
	(Fremy)	(Bibra)

2° *Influence de l'âge.* — Schwann a observé que, dans leur état embryonnaire et même pendant toute la période du développement fœtal, les os du veau et du lapin (3) ne donnent pas de gélatine par la coction, preuve de l'existence,

(1) Fremy, *Compt. rend.*, t. XXIX, p. 1052, et *Ann. de Chim. et Phys.* (3), t. XLIII, p. 407.
(2) Bibra, *loc. cit.*
(3) Hoppel, *Arch. f. path. Anat.*, t. V, p. 174.

pendant la vie fœtale, d'une trame organique constituée par une matière autre que l'osséine que l'on trouve dans l'os adulte.

En se basant sur l'existence, dans les os humains de jeunes sujets, d'une quantité de chaux inférieure à celle qui est nécessaire pour saturer l'acide phosphorique qui n'est pas combiné à la magnésie, Recklinghausen admit que l'acide phosphorique devait s'y trouver sous une forme autre que celle de phosphate tricalcique, et Scherer démontra l'existence, dans les os jeunes, à côté du phosphate tricalcique $(PhO^4)^2Ca^3$, d'une certaine quantité de *phosphate monocalcique* $(PhO^4)CaH, 2H^2O$.

La composition de l'os varie-t-elle aux divers âges, hors les cas que l'on vient de citer? Il est évident que, jusqu'à un certain âge, l'os en voie de développement doit devenir de plus en plus riche en sels minéraux; mais aucune analyse ne démontre l'exactitude de cette supposition; on ne sait d'ailleurs à quel moment s'arrête la croissance du système osseux. Quoi qu'il en soit, les résultats analytiques obtenus par les physiologistes qui se sont occupés de la question, Bibra, Fremy, Zalesky, Volkmann, etc..., sont contradictoires, et Lehmann, Recklinghausen, Aeby admettent que l'âge est sans influence sensible sur la composition chimique des os complètement développés. Les quelques chiffres que nous allons emprunter à Fremy, et qui concernent des fémurs ou des humérus, sont bien démonstratifs à cet égard :

Analyse d'os humains d'âges différents (Fremy).

AGE DES SUJETS	CENDRES	$(PhO^4)^2Ca^3$	$(PhO^4)^2Mg^3$	CO^3Ca
Fœtus de 6 mois	62,8	60,2	»	»
Garçon de 18 mois	64,6	61,5	»	»
Femme de 22 ans	64,6	»	»	»
Homme de 40 ans	64,2	56,9	1,3	10,2
Femme de 80 ans	64,6	60,9	1,2	7,5
— de 88 ans	64,3	57,4	1,2	9,3
— de 97 ans	64,9	57,0	1,0	9,3

Chez le bœuf, on a remarqué une augmentation de poids des sels calcaires jusqu'à l'âge de trois ans; à partir de cette époque, se manifeste une diminution simultanée dans les sels terreux et dans la densité.

3° *Influence du sexe.* — Le sexe paraît sans aucune influence sur la composition des os, dans les différentes espèces.

4° *Influence de l'espèce animale.* — On doit encore à Fremy et à Bibra de nombreuses analyses des os de la série animale; il en résulte que les os de l'homme et ceux des divers animaux renferment exactement les mêmes éléments et presque en même proportion, de sorte qu'on ne doit pas songer à caractériser une espèce ou une famille par le seul examen de l'analyse de son tissu osseux.

Les seules différences constatées sont les suivantes :

Chez les *herbivores*, les os renferment un peu plus de carbonate de chaux que ceux des carnivores. Ainsi l'on trouve, dans les os du bœuf, 4 p. 100 de sel cal-

caire en plus que chez l'homme; en outre, ces os sont plus denses et renferment moins d'eau (9 à 10 p. 100) que les os humains.

Les os des *pachydermes* et des *cétacés* sont exceptionnellement riches en carbonate de chaux ; ceux des *oiseaux*, notamment chez les graminivores, contiennent plus d'eau et de sels inorganiques que chez les mammifères; de plus, on trouve de la silice dans les os des graminivores, ce qui tient certainement à leur alimentation.

Chez les *amphibies*, les os sont moins riches en sels minéraux que chez les mammifères, mais renfermeraient plus de sulfate de soude.

Les arêtes et les diverses parties du squelette des *poissons* sont les plus pauvres en sels inorganiques; leur aspect est d'ailleurs tout différent de celui des os vrais; leur translucidité, leur aspect cartilagineux, leur flexibilité toute spéciale sont l'indice d'une prédominance exceptionnelle de la matière organique.

On y trouve du sulfate de soude, beaucoup de graisse, beaucoup plus d'eau que dans les autres os, et, d'après Wicke (1), ils renfermeraient 0,22 p. 100 de carbonate de magnésium.

On a vu précédemment que le squelette du turbot renferme 34 p. 100 de matière organique contre 66 de matières minérales.

Les os des *ruminants* offrent la particularité d'une tendance toute spéciale aux fractures. On a attribué cette propriété à l'augmentation du carbonate calcaire qui arriverait à dépasser le double du maximum normal; Hoffmann (2), se basant sur une diminution d'azote et une augmentation des matières minérales et des graisses, explique la tendance des os à se fracturer par un appauvrissement en matière collagène, tandis que Aeby y voit une simple augmentation de porosité corrélative d'une diminution de masse, sans modification aucune dans la proportion relative des matières minérales et de l'osséine, et sans qu'il y ait augmentation de la quantité de carbonates.

Nous avons cité l'opinion de Schwann, suivant laquelle les os du lapin et du veau, pendant toute la durée de la vie utérine, posséderaient une trame organique qui ne serait pas de nature collagène. Fremy a constaté également que les os de certains oiseaux et les arêtes de certains poissons renfermeraient une substance isomère de l'osséine, ne donnant pas non plus de gélatine par la coction.

5° *Influence du régime alimentaire.* — Les modifications légères éprouvées dans les diverses espèces animales par la constitution du tissu osseux doivent tenir, pour une part au moins, à la diversité de l'alimentation; mais le régime alimentaire n'exerce cependant qu'une influence très lente et bien restreinte.

Chossat (3) puis Dusart (4) ont prétendu déterminer l'ostéomalacie chez des pigeons nourris avec des aliments complètement exempts de sels calcaires.

Les os de ces animaux étaient devenus cassants et friables, ce que Bibra (5) et

(1) Wicke, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXV, p. 80.
(2) Hoffmann, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. CI, p. 129.
(3) Chossat, *Compt. rend.*, t. XIV, p. 451, 1842.
(4) Duzart, *Gaz. médic. de Paris*, 1874, n° 5.
(5) Bibra, *loc. cit.*

Forster (1) attribuaient, par des expériences semblables faites sur des chiens, à une diminution dans la proportion des sels calcaires.

Mais Zalesky (2) n'a rien constaté de semblable chez des pigeons nourris avec une bouillie d'orge contenant, pour un premier groupe d'oiseaux, du carbonate de chaux, et, pour un second groupe, du phosphate de soude, pas plus d'ailleurs, que Weiske (3) et Wildt (4) qui opéraient d'une façon analogue sur des chèvres, et que Papillon (5) qui a expérimenté sur des rats.

On ne peut nier cependant que, en général, le développement du système osseux soit entravé par la diminution des sels calcaires dans l'alimentation, et que la soustraction des sels terreux, prolongée pendant des années, n'amène insensiblement une diminution dans la proportion de phosphate de chaux des os.

Pour récupérer la perte quotidenne qui résulte des phénomènes, si lents qu'ils soient, de désassimilation de la matière minérale des os, il ne suffirait pas, d'après Edwards, d'ajouter à des aliments pauvres en phosphate terreux de la poudre d'os; des chiens soumis à un régime exclusif formé d'un mélange de viande, sucre et os n'en arrivèrent pas moins à un état rachitique prononcé.

Il faut donc, de toute nécessité, que les phosphates soient ingérés sous la forme, pour ainsi dire organique, qu'ils possèdent dans les céréales et dans le pain (Gautier).

On doit à Samson des recherches sur l'influence du développement rapide du bétail par une alimentation surabondante spéciale; il a trouvé que les os précoces sont plus minéralisés et plus denses que les os des animaux nourris de la façon ordinaire :

Analyses d'os précoces et d'os ordinaires (Samson).

ÉLÉMENTS	FÉMUR	
	d'animal précoce	d'animal ordinaire
Densité	1,34	1,27
Sels minéraux p. 100	67,70	61,40

Les résultats obtenus par Samson et les expériences suivantes de Roussin et Papillon démontrent nettement que le régime alimentaire exerce une influence réelle sur le développement du tissu osseux.

Certains éléments minéraux isomorphes ou analogues à ceux qui existent dans les os peuvent en prendre la place, quand on les introduit dans l'alimentation.

(1) Forster, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XII, p. 464.
(2) Zalesky, *Med. chem. Unters. de Hoppe-Seyler*, fasc. 1, p. 19.
(3) Weiske, *Physiol. Chem. de Hoppe-Seyler*, p. 626.
(4) Wildt, *Physiol. Chem. de Hoppe-Seyler*, p. 626.
(5) Papillon, *Compt. rend.*, t. LXXI, p. 352.

En ajoutant à la nourriture des animaux, lapins ou autres, de l'arséniate de chaux (Roussin) (1), du phosphate de strontiane ou d'alumine (Papillon), les os gardent entièrement leur aspect et leurs propriétés normales, bien que l'analyse y révèle l'existence de l'arséniate de chaux dans le premier cas, de la strontiane et de l'alumine dans l'autre; ces résultats ont été confirmés par les recherches de Kœnig, Aronheim, Farwick, G. Pouchet et Laborde.

Influences pathologiques.

Dans presque toutes les maladies du tissu osseux, les os perdent leurs matières minérales, si bien qu'à un certain moment, ils finissent par contenir plus de sels fixes que de matière organique. Quelquefois les vides qui résultent de la raréfaction de la matière minérale se remplissent de graisses. Quand la guérison se produit, à la suite de nouveaux dépôts de sels terreux, la matière organique reste cependant prépondérante; dans ces dépôts, la proportion entre les phosphates et le carbonate reste la même que dans l'os normal, sauf cependant dans les *ostéophytes* et les *exostoses*, où la proportion de carbonate de chaux augmente un peu.

L'osséine peut changer de nature dans les os malades, puisque Marchand et Lehmann ont constaté parfois, dans les os atteints de rachitisme ou d'ostéomalacie, une substance différente de la matière collagène.

Les affections osseuses principales sont l'ostéomalacie, le rachitisme, la carie, la nécrose, etc.

On possède un certain nombre d'analyses d'os atteints de ces diverses altérations.

1° *Ostéomalacie.* — Cette maladie consiste essentiellement dans la disparition d'une certaine quantité de tissu osseux, par élimination lente de l'ensemble de la masse compacte, c'est-à-dire d'une partie des matières minérales et de l'osséine. Les cavités et les canalicules, considérablement élargis, se remplissent d'une matière d'apparence muqueuse, produit de régression encore mal connu de l'osséine, à laquelle vient se mélanger plus tard une très forte proportion de graisse.

Quelquefois même la dégénérescence graisseuse est tellement prononcée que l'os malade devient mou, blanc grisâtre, se laisse facilement entamer, et présente à la section une surface douce au toucher, semblable à celle du lard frais : c'est alors la *nécrobiose graisseuse des os*, décrite par Lortet.

L'osséine qui persiste dans les os est plus ou moins altérée; tantôt elle donne encore de la gélatine par la coction, d'autres fois elle n'en fournit pas.

On a attribué cette affection à la dissolution des sels terreux dans l'acide lactique libre que Schmidt (2) puis Weber (3) (1,312 d'acide libre p. 100 d'os frais), ont trouvé dans les canalicules; d'ailleurs le liquide extrait de ces os présente une franche réaction acide au tournesol. Il est cependant bien difficile d'expliquer la présence d'un acide libre dans un tissu dépourvu d'appareils glandulaires et irrigué par le sang alcalin.

(1) Roussin, *Journ. de pharm.* (3), t. XLIII, p. 102.
(2) Schmidt, *Med. Centralbl.*, 1864, p. 870.
(3) Weber, *Bull. Soc. chim.*, t. VII, p. 271.

Heitzmann (1) a démontré que des animaux, chiens et chats, soumis à un régime normal, mais additionné d'acide lactique libre, finissent par devenir ostéomalaciques; d'ailleurs Gautier (2) a observé sur les jeunes animaux l'influence nuisible, pouvant aller jusqu'à la mort, du lactophosphate de chaux ou phosphate de chaux dissout dans de l'acide lactique; l'action nocive de ce dernier n'était pas contre-balancée par l'excès de sel terreux fourni à l'économie. Heiss (3) n'a pu vérifier les résultats de Heitzmann, et dans ses expériences sur des chiens, il n'a pas observé de diminution de la chaux des os.

Stilling et V. Mering (4) ont démontré expérimentalement que la privation de chaux dans les aliments (régime de viande bouillie, graisse et eau distillée) produit chez une chienne, au bout de 126 jours, une modification des os de la colonne vertébrale et du bassin qui sont ramollis et présentent tout à fait le type de l'ostéomalacie, au microscope.

Kobler (5) a étudié comparativement la composition des cendres du sang chez l'individu sain et chez un ostéomalacique; il a trouvé, dans l'affection osseuse, une augmentation notable de l'acide sulfurique (16,04 p. 100 au lieu de 6,85), une forte diminution de la soude (9,35 au lieu de 23,17) et du chlore (19,93 au lieu de 29,59); l'acide phosphorique n'avait que très peu diminué (7,25 au lieu de 8,49).

Voici quelques analyses, d'ailleurs peu concordantes, d'os atteints d'ostéomalacie :

Analyses d'os atteints d'ostéomalacie.

100 PARTIES DE TISSUS OSSEUX contiennent	HOMME DE 40 ANS		ENFANT DE 6 ANS.	ENFANT.
	fémur	côte	Fémur	Vertèbres
Matière organique azotée	48,83	50,48	32,54	75,22
Graisses	29,18	23,13	4,15	6,12
Sels solubles	0,37	0,63	1,35	1,98
Phosphate de chaux	17,56	21,02	53,25	12,56
— de magnésie	0,23	0,44	1,22	0,92
Carbonate de chaux	3,04	3,27	7,49	3,20
	(Lehmann)		(Bibra)	(Marchand)

Huppert a trouvé une notable proportion de phosphate de fer dans un cas d'ostéomalacie.

2° *Rachitisme*. — Cette affection, absolument différente de l'ostéomalacie par son processus pathologique, est une maladie qui atteint le développement de l'os, l'ostéomalacie s'attaquant au contraire à l'os complètement formé.

(1) Heitzmann, *Anz. d. Wien. Akad.*, 1873, n° 17.
(2) A. Gautier, *Chim. physiol.*, t. II, p. 541, 1874.
(3) Heiss, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XII, p. 151.
(4) Stilling et V. Mering, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1889, p. 803.
(5) Kobler, *Wien. klin. Wochenschr.*, 1888, n°s 22 et 23.

Dans le rachitisme, le cartilage osseux prend un développement exagéré et s'incruste incomplètement de sels calcaires; il en résulte un défaut de résistance à la suite duquel le corps de l'os se déforme, se tord, se tasse pendant une certaine période de sa croissance, tandis que les extrémités osseuses se gonflent sous l'influence de l'apport continu de nouvelles couches de cellules cartilagineuses.

Une fois consolidé, l'os garde ses déviations et déformations, tout en présentant une composition normale.

Le tableau suivant renferme les analyses connues d'os atteints de rachitisme; les cinq premières sont remarquables par la prédominance de la matière organique, osséine ou chondrine.

Dans toutes, on ne voit pas cette augmentation si considérable des corps gras qui, dans l'ostéomalacie, est la preuve de la destruction moléculaire, de la dégénérescence de la matière organique :

Composition d'os atteints de rachitisme.

	OS du crâne	TIBIA D'ENFANT		FÉMUR	HUMÉRUS	CUBITUS	CRANIOTABES	
Matières organiques	65,76	66,36	59,98	79,40	81,12	41,70	48,49	48,02
Matières minérales	34,24	33,64	40,02	20,60	18,88	58,30	51,51	51,98
Cartilage	54,13	60,14	54,14	72,20	81,12	35,61	47,62	46,52
Corps gras	11,63	6,22	5,84	7,30		6,09	0,87	1,50
Phosphate de chaux	26,92	26,94	32,04	14,78	15,60	47,83	45,54	46,18
— de magnésie	0,98	0,81	0,98	0,80		1,23		
Carbonate de chaux	5,49	4,88	4,01	3,00	2,66	7,42	4,32	5,75
Sels solubles	0,85	1,08	0,75	1,02	0,62	1,82	»	»
Fluorure calcique et pertes	»	0,99	»	1,00	»	»	»	»
	(Pelouze et Fremy)	(Lehmann)		(Marchand)	(Ragsky)	(Bibra)	(Schlossberger)	

Brubacher (1) a observé que, chez les enfants rachitiques, le système osseux est plus riche en eau et plus pauvre en éléments minéraux; les phosphates diminuent sensiblement, surtout les sels terreux. Ainsi le fémur de quatre enfants malades contenait :

Eau	63,34 à 79,29
Cendres	6,38 à 5,20
Acide phosphorique	1,97 à 2,16
Chaux	2,16 à 2,74

Par compensation, les sels calcaires paraissent s'accumuler dans les organes divers.

La matière organique des os atteints de rachitisme n'est pas normale, et souvent elle ne donne pas de gélatine par la coction.

3° *Nécrose.* — La circulation et, par suite, la nutrition de l'os sont abolies dans

(1) Brubacher, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVII, p. 517-549, 1890.

la nécrose qui est le plus souvent consécutive à une action traumatique; la matière organique s'altère et diminue peu à peu.

Bibra a analysé les os de phalanges nécrosées provenant d'un individu de 40 ans, et a trouvé :

Composition d'os de phalanges nécrosées (Bibra).

Matière organique azotée	19,58
Graisses	1,22
Phosphate de chaux	72,63
— de magnésie	1,93
Carbonate de chaux	4,03
Sels solubles et pertes	0,61
	100,00

4° *Carie.* — On observe, dans la carie, une dégénérescence graisseuse des cellules osseuses avec inflammation suppurative périphérique. La partie cariée renferme donc une quantité exagérée de graisse et une moindre proportion de sels minéraux, et présente corrélativement une augmentation de l'osséine qui peut être altérée dans sa nature.

Dans les caries anciennes, la proportion de sels terreux peut descendre à 18 p. 100 et même au-dessous, tandis que les graisses montent à 19 p. 100.

Voici d'ailleurs quelques analyses, faites par Bibra, d'os cariés :

Composition d'os atteints de carie (Bibra).

100 PARTIES D'OS CARIÉ contiennent	MÉTACARPIEN	PORTION articulaire	PHALANGE	FÉMUR	VERTÈBRE lombaire
Cartilage	37,97	59,36	37,47	35,69	41,42
Graisses	3,61	4,08	3,00	3,00	8,36
Phosphate de chaux et fluorure	49,77	31,36	49,36	51,53	44,05
Carbonate de chaux	7,24	4,07	8,08	5,44	3,45
Phosphate de magnésie	1,11	0,83	0,98	3,43	1,02
Sels solubles	0,30	0,30	0,40	0,91	1,70
Matières organiques	41,58	63,44	40,47	38,69	49,78
Sels minéraux	58,42	36,56	59,53	61,31	50,22

5° *Exostoses.* — Les exostoses sont consécutives à un gonflement inflammatoire localisé à la surface d'un os et se rapprochent beaucoup du tissu osseux, mais renferment moins de phosphate et plus de carbonate de chaux, ainsi que le montre l'analyse suivante due à Lassaigne (1) :

(1) Lassaigne, in *Traité de Chim. pathol.*, de Becquerel et Rodier, p. 549.

Composition des diverses parties d'un os à exostose (Lassaigne).

100 PARTIES D'OS CONTIENNENT	OS SAIN	OS ÉPAISSI	EXOSTOSE
Phosphate de chaux	41,6	36,3	30,0
Carbonate de chaux	8,2	6,5	14,0
Sels solubles	8,6	14,2	10,0
Matière organique	41,6	43,0	46,0

6° *Cal.* — Le cal est formé de cartilage de formation nouvelle destiné à réunir les deux parties d'un os fracturé; la calcification ou transformation osseuse se faisant très lentement, le tissu de nouvelle formation renferme un excès de matière organique et de sels solubles.

Lassaigne a encore étudié un cal très volumineux qui renfermait :

Matière organique	48,5	100,00
Sels minéraux	51,5	
Phosphate de chaux	32,5	51,50
Carbonate	6,2	
Sels solubles	12,8	

On observe souvent, chez les vieillards, une *tendance* très grande des os *aux fractures;* Fremy attribue cette fragilité à une raréfaction lente, mais continue, du tissu osseux dont la texture physique seule se modifie sans que sa composition relative varie, ainsi que le montrent ses analyses (p. 612). L'opinion de Fremy est conforme à celle que Aeby a émise pour les os si fragiles des ruminants; d'ailleurs, ce dernier a observé une diminution de densité des os chez les vieillards. D'autres ont voulu attribuer cette tendance à une diminution de la matière collagène (Hoffmann).

IX. DÉVELOPPEMENT DU TISSU OSSEUX, ASSIMILATION ET DÉSASSIMILATION.

Le tissu osseux se substitue au tissu cartilagineux, chez le fœtus, puis chez le jeune être, mais sans en dériver, pas plus au point de vue anatomique qu'au point de vue chimique.

Sans entrer dans le détail des transformations morphologiques en lesquelles consiste le passage du cartilage à l'état d'os, nous dirons simplement qu'il paraît démontré que l'osséine ne provient pas de la matière chondrogène, mais s'y substitue toute formée (Müller, Baur, Meissner). La formation du dépôt calcaire s'effectue en même temps que se produit le remplacement du chondrogène par l'osséine.

Le fait le plus intéressant des phénomènes d'assimilation de la substance osseuse est celui du dépôt du phosphate de chaux insoluble qui doit nécessairement passer des aliments dans le tissu osseux. Malgré les travaux de Jolly sur

l'assimilation des phosphates, nos connaissances sont encore des plus rudimentaires à cet égard et réduites à de simples hypothèses.

On peut invoquer la solubilité du phosphate tricalcique dans les liquides chargés d'acide carbonique qui donnent naissance à du bicarbonate de chaux et à du phosphate acide, tous deux solubles : ces nouveaux composés, une fois arrivés dans la substance de l'os, régénéreraient, par simple départ de l'acide volatil, les deux sels primitifs insolubles ; — ou bien la dissolution du phosphate terreux dans les liquides chlorurés de l'économie, ou encore en faveur de la matière organique. L'expérience démontre en effet, d'une part, que le phosphate tricalcique est un peu soluble dans les chlorures alcalins et, d'autre part, que l'eau qui ne dissout pas le phosphate pur, en extrait une certaine quantité de la poudre d'os pulvérisé (Wœhler), ce qui permet d'attribuer un certain rôle à la présence de la matière organique.

Diakonow admet qu'une partie au moins du phosphate de chaux, ou plus exactement de l'acide phosphorique du tissu osseux provient de la décomposition, sur place, de la *lécithine*, que l'on trouve toujours à côté d'une combinaison calcaire spéciale, soluble dans l'alcool et dans l'éther, dans la pulpe dentaire et dans les os des très jeunes animaux, aussi bien que dans le jaune d'œuf où elles servent à former de toute pièce le système osseux du jeune poulet.

Les phénomènes de désassimilation de la terre osseuse doivent être inverses de ceux qui lui ont donné naissance ; les sels minéraux se redissolvent soit dans les chlorures alcalins, soit dans le liquide légèrement acide que, d'après Recklinghausen, l'on trouve dans les parties profondes de l'os, soit enfin à l'état de combinaisons organiques complexes ; ils passent dans le torrent circulatoire et de là dans les urines.

CHAPITRE V.

TISSU DENTAIRE.

Bien qu'il présente les plus grandes analogies chimiques avec le tissu osseux proprement dit, le tissu des dents en diffère complètement au point de vue anatomique.

I. CARACTÈRES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES DES DENTS.

Les dents sont formées de trois parties distinctes : la partie principale est le *corps de la dent*, enveloppé dans la partie libre au-dessus des gencives par l'*émail*, et sur la racine, jusqu'au bord de la gencive, par le *cément*.

Le *corps* de la dent est formé par une substance nommée *ivoire* ou dentine, constituée histologiquement à peu près comme le tissu osseux compact, mais avec orientation générale des canalicules analogues aux canaux de Havers, du centre à la périphérie de la dent. L'ivoire est traversé, suivant son axe, par une cavité qui arrive presque jusqu'à la couronne, et qui s'ouvre à l'extrémité de la racine en se subdivisant en autant de conduits que la dent possède de racines ; cette cavité est remplie par la *pulpe* ou *bulbe* dentaire.

L'*émail*, qui revêt la couronne ou partie saillante de la dent et constitue une production épithéliale, est formé de prismes hexagonaux spéciaux accolés perpendiculairement à la surface de trituration.

Le *cément* qui entoure la racine, présente la structure microscopique et la constitution chimique de la matière osseuse compacte.

II. COMPOSITION DES DENTS.

Nous avons à examiner successivement, au point de vue chimique, les trois parties constituantes de la dent dont nous venons de donner la morphologie grossière.

1° Ivoire ou dentine.

Comme le tissu osseux auquel il ressemble beaucoup, l'ivoire contient une trame de nature organique imprégnée de sels calcaires.

La matière organique contenue dans l'ivoire paraît être constituée par de l'osséine ; comme cette dernière, elle fournit de la gélatine par la coction ; mais quand on traite par l'eau bouillante, sous pression, la trame organique dont on a extrait les sels minéraux par la macération dans les acides, les parois des canalicules dentaires résistent (Hoppe-Seyler), ce qui paraît indiquer qu'elles sont formées d'une substance autre que l'osséine, peut-être d'élastine.

L'ivoire renferme environ 10 p. 100 d'eau, qu'il perd par la dessiccation à 100-110°. Il contient de 20 à 30 p. 100 de matières organiques, et 70 à 80 p. 100 de sels minéraux qui présentent la même composition que ceux des os, ainsi qu'il résulte du tableau suivant qui signale l'existence du fluor dans la dentine :

Composition de l'ivoire dentaire.

100 PARTIES D'IVOIRE CONTIENNENT	HOMME	HOMME adulte	FEMME de 25 ans	BOEUF
Matière organique fraîche (osséine et vaisseaux)	28,0	27,61	20,42	27,7
Sels minéraux	72,0	71,99	79,00	»
Graisses	»	0,40	0,58	»
Phosphate de chaux et fluorure	64,3	66,72	67,54	66,80
— de magnésie	1,0	1,08	2,49	0,54
Carbonate de chaux	5,3	3,36	7,97	2,50
Sels solubles	1,4	0,83	1,00	1,90
	(Berzélius)	(Bibra) (1)		(Aeby) (2)

(1) Bibra, in *Physiol. Chem.* de Lehmann, t. III, p 275.
(2) Aeby, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1873, t. VII.

La proportion de carbonate de chaux est très variable, comme on le voit ; chez beaucoup de mammifères, la dentine serait exceptionnellement riche en phosphate de magnésium, d'après Bibra ; cela ne paraît pas être le cas chez l'homme.

2° Émail.

Au moyen de pinces coupantes, on arrive assez facilement à séparer l'émail des dents chauffées à 120° de façon à sécher l'émail seul, mais non la masse entière de la dent.

Cet émail, qui fait partie des épithélimus, est formé de prismes ordinairement hexagonaux, fortement biréfringents, surtout quand on les examine perpendiculairement à leur axe. Il raye l'apatite et constitue le plus dur de tous les principes immédiats qui forment le corps de l'homme et des animaux supérieurs.

Traité par les acides forts, il laisse à peine 4 centièmes d'une matière organique sous la forme d'une trame membraneuse, brunâtre, qui semble formée de prismes à quatre et six pans, et ne donne pas de gélatine par la coction (Hoppe-Seyler); chez les enfants nouveaux-nés, le poids de matière organique de l'émail en voie de développement peut atteindre jusqu'à 15 et 20 p. 100 (Hoppe-Seyler).

Le produit de la coction de l'émail entier avec de l'eau est faiblement alcalin et contient des chlorures avec des traces de sulfates.

L'émail est, de tous les tissus de l'organisme, le plus pauvre en eau et le plus riche en matières minérales ; il renferme tout au plus des traces d'eau.

On doit à Hoppe-Seyler (1) un certain nombre d'analyses de l'émail dentaire à différentes époques de son développement, chez l'homme et quelques animaux :

Composition de l'émail dentaire (Hoppe-Seyler).

	ENFANT NOUVEAU-NÉ			PORC JEUNE	PORC ADULTE	CHIEN	CHEVAL	ÉLÉPHANT fossile	MASTODONTE	RHINOCÉROS fossile	PALÉOTHÉRIUM
	I	II	III								
Matières organiques	22,29	15,59	15,43	9,71	2,06	»	4,74	4,54	1,24	3,16	2,32
— minérales	77,71	84,41	84,57	90,29	97,94	100,00	95,26	95,46	98,76	96,84	97,68
Phosphate de chaux	67,73	75,23	76,89	82,43	85,31	89,44	84,20	95,46	98,76	96,84	97,68
Carbonate de chaux	8,41	7,18	6,00	6,71	8,97	5,39	9,17	82,55	96,69	85,54	95,84
Chlorure de calcium	traces	0,23	»	0,46	0,62	0,80	0,66	8,38		7,78	
Phosphate de magnésium	1,57	1,72	1,08	1,62	2,00	4,96	1,33	0,44	0,59	0,65	0,57
Phosphate de fer	»	0,63	traces	0,92	0,89	»	»	2,01	0,90	1,63	1,77
Sels solubles	»	0,35	»	0,24	0,15	»	»	0,54	»	1,81	»
								traces	»	0,01	0,21

L'auteur admet que le chlorure de calcium trouvé est à l'état de combinaison insoluble avec une partie des phosphates, et que le phosphate de chaux et le carbonate sont également combinés en une espèce d'apatite spéciale à l'émail dentaire.

Les analyses précédentes ne font pas mention du fluor, bien qu'on en trouve une petite quantité dans les cendres de l'émail; Hoppe-Seyler n'indique au maximum que 2 p. 100 de fluorure de calcium dans l'émail, alors que Berzélius en a trouvé jusqu'à 4 p. 100.

(1) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 182.

Hoppe-Seyler a constaté la présence des carbonates dans l'émail mou et encore embryonnaire, mais n'y a pas trouvé de fluor.

Aeby (1) a fait l'analyse comparée de l'ivoire et de l'émail des dents du bœuf, et en conclut que l'émail se distingue de l'ivoire en ce qu'il ne contient que du phosphate de chaux et non la combinaison de phosphate et de carbonate qui existe à la fois dans les os et dans l'ivoire des dents; en effet, l'examen des chiffres du tableau suivant montre que l'émail ne peut contenir qu'une très faible proportion de chaux caustique qu'on trouve en plus grande quantité dans l'ivoire :

Composition de l'ivoire et de l'émail des dents du bœuf (Aeby).

100 PARTIES DE MATIÈRES RENFERMENT	IVOIRE	ÉMAIL
Matière organique	27,70	3,60
Sels minéraux	72,30	96,40
100 PARTIES DE CENDRES CONTIENNENT	**IVOIRE**	**ÉMAIL**
Phosphate de chaux	91,32	93,35
Chaux vive	5,27	0,86
Carbonate de chaux	1,61	4,80
Sulfate de chaux	0,09	0,12
Carbonate de magnésium	0,75	0,78
Oxyde de fer	0,10	0,09

3° Cément.

Le cément est très difficile à séparer mécaniquement de l'ivoire qu'il entoure dans la racine de la dent; il a été peu étudié.

D'après Fremy, la composition du cément est tout à fait analogue à celle de l'os. Nous citerons les deux seules analyses connues, d'ailleurs incomplètes, de Bibra et de Fremy :

Composition centésimale du cément des dents.

100 DE MATIÈRE RENFERMENT	BIBRA	FREMY
Matières organiques (et graisses)	29,42	32,90
Matières minérales	70,58	67,10
Phosphate de chaux	»	60,70
— de magnésie	»	1,20
Carbonate de chaux	»	2,90

(1) Aeby, *loc. cit.*

III. VARIATIONS DE COMPOSITION DU TISSU DENTAIRE.

Nos connaissances relatives aux variations que peut subir la composition du tissu dentaire se réduisent à peu de chose.

Les analyses comparées des dents des diverses espèces animales n'indiquent pas de grandes différences. Seules, les défenses de l'éléphant (*ivoire*) et du sanglier renferment un excédant de matières organiques; et, en général, les dents des pachydermes peuvent contenir jusqu'à 12 p. 100 de phosphate de magnésie.

Les dents résistent plus facilement encore que les os à la décomposition lente; elles forment les débris ultimes des cadavres enfouis dans le sol.

Les agents médicamenteux peuvent avoir une influence sur la substance des dents : le nitrate d'argent les noircit; l'alun, comme d'ailleurs les acides, les attaque, mais plus fortement l'ivoire que l'émail; le jus de tabac les colore en brun, comme le font à la longue les teintures de benjoin et de quinquina. L'eau de Cologne et l'essence de menthe sont sans action.

PRODUCTIONS ANIMALES VOISINES DES OS.

Il existe quelques productions animales voisines des os par leur composition chimique et dont il peut être intéressant de faire mention : ce sont les *ramures* du chevreuil, du cerf et du renne, les *écailles* des poissons, les *carapaces* d'écrevisses, etc., que nous avons étudiées comme dérivés du tissu conjonctif par un dépôt de sels terreux analogue à l'ossification (p. 442 et suivantes).

CHAPITRE VI.

TISSU CARTILAGINEUX.

I. GÉNÉRALITÉS, ÉTAT DANS L'ORGANISME.

Les cartilages sont formés par un tissu dense, résistant, flexible et élastique, quoique cassant par la traction et la flexion, d'un blanc opaque ou jaunâtre, qui revêt les têtes articulaires des os, forme les symphyses et les disques inter-articulaires, constitue le squelette de certains organes (paupières, oreilles), limite des cavités (anneaux de la trachée), prolonge et réunit entre eux certains os (cartilages costaux), forme les os de l'embryon, etc.

Le tissu cartilagineux, sous ses diverses formes, contient toujours des cellules cartilagineuses spéciales noyées dans une substance fondamentale de nature variable, tantôt homogène et donnant de la chondrine par la coction (*tissu hyalin*), tantôt fibrillaire et élastique (*cartilages élastiques* ou réticulés), tantôt enfin de nature conjonctive et donnant de la gélatine par l'ébullition avec l'eau (*fibro-cartilages*).

Il n'y a pas de limite tranchée entre le tissu conjonctif vrai et le tissu cartilagineux, aussi bien au point de vue histologique qu'au point de vue chimique; et l'on va voir immédiatement que, du premier, l'on passe insensiblement au vrai cartilage, le cartilage hyalin, par le fibro-cartilage et le cartilage élastique.

II. CARACTÈRES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES.

Cellule cartilagineuse. — On vient de dire que l'élément caractéristique des diverses espèces de tissus cartilagineux est représenté par une cellule spéciale, la *cellule cartilagineuse.*

Cette cellule, en général sphérique ou un peu allongée, à enveloppe distincte excepté à l'état embryonnaire, a de $0^{mm},011$ à $0^{mm},020$ de diamètre et quelquefois plus; elle contient un protoplasma granuleux dans lequel on trouve souvent des gouttelettes de graisses et un noyau vésiculeux à nucléoles. Elle est contenue dans des lacunes limitées par la *capsule cartilagineuse*, dont la substance, plus dense que la matière fondamentale du cartilage, est souvent divisée en zones concentriques très nettes au microscope, et paraît de nature élastique.

La matière fondamentale qui englobe les cellules dont il vient d'être question, varie complètement, suivant la nature du cartilage auquel elle appartient et qui rentre dans l'une des trois catégories suivantes :

1° Cartilage hyalin. — Ce cartilage, type du tissu cartilagineux essentiel, est formé d'une matière fondamentale homogène, légèrement striée, blanchâtre, opalescente, un peu granuleuse, dans les lacunes de laquelle sont enchâssées les cellules spéciales. La substance fondamentale hyaline contient à peine des traces de fibrilles élastiques; par la coction avec de l'eau, elle donne de la *chondrine* et non de la gélatine.

Au début de la vie embryonnaire, les cellules cartilagineuses existent seules, serrées les unes contre les autres; à mesure que l'embryon se développe, le tissu hyalin prend naissance par une sorte de transsudation de la matière hyaline par les cellules cartilagineuses qui forment d'abord la capsule d'enveloppe spéciale, puis la substance fondamentale. Celle-ci, à l'origine, est rare, molle et ne donne à ce moment, par l'eau surchauffée, ni gélatine ni chondrine (1).

Le tissu hyalin, comme en général toutes les variétés de tissus cartilagineux, ne contient pas de vaisseaux sanguins, sauf pendant la période d'ossification.

Il revêt, chez l'adulte, les extrémités articulaires des os, constitue les cartilages costaux, ceux du nez, les anneaux de la trachée; il est généralement recouvert d'une membrane conjonctive mince, le *périchondre*, qu'on peut assez facilement détacher.

2° Cartilage élastique ou réticulé. — Dans cette variété, les cellules cartilagineuses sont noyées dans un amas enchevêtré en tout sens de fibrilles de *nature élastique*, minces, courtes, irrégulières, blanchâtres ou jaunâtres, dans les interstices desquelles se trouve disséminée un peu de matière hyaline chondrogène.

Le cartilage élastique existe dans les ligaments jaunes, le pavillon de l'oreille, la trompe d'Eustache, l'épiglotte, et, à côté du tissu hyalin pur, dans les cartilages arythénoïdiens.

3° Fibro-cartilage, cartilage à substance fondamentale conjonctive. — Le cartilage fibreux est le type de cartilage qui rapproche le plus ce tissu du tissu conjonctif. En effet, la substance fondamentale est constituée par un mélange de fibres conjonctives vraies (gélatinigènes), de fibres élastiques et de corpuscules conjonctifs, c'est-à-dire par les trois éléments du tissu conjonctif, à côté desquels on trouve les cellules cartilagineuses spéciales.

Par la coction avec l'eau surchauffée, le cartilage fibreux donne de la gélatine et non de la chondrine.

Cette variété constitue les disques intervertébraux, le cartilage semi-lunaire

(1) Consulter à ce sujet Hoppe-Seyler, in *Virchow's Archiv.*, t. V, p. 182.

du genou, le rebord des cavités glénoïdes, les symphyses, les cartilages tarses des paupières ; on le trouve encore dans le cartilage arythénoïdien qui renferme donc les trois variétés de tissu cartilagineux.

Cette association n'est d'ailleurs pas rare ; le plus souvent, le fibro-cartilage se continue avec le cartilage hyalin, avec lequel il fusionne d'une façon insensible ; de même, le tissu conjonctif des tendons se termine, à leur extrémité, par du cartilage fibreux.

III. ANALYSE IMMÉDIATE DU TISSU CARTILAGINEUX.

La séparation des divers éléments du tissu cartilagineux est loin d'être chose commode, d'autant plus que le nombre des variétés de ce tissu vient compliquer le problème.

Il est relativement facile d'isoler les *cellules spéciales* dans le tissu hyalin, en dissolvant le substratum soit par l'eau à 120° (Hoppe-Seyler) (1), soit par la macération dans l'acide chlorhydrique étendu et chaud ; en effet, les cellules cartilagineuses et même leur capsule sont réfractaires à l'action de l'eau bouillante et résistent fort longtemps à l'action des acides sulfurique, chlorhydrique et acétique (Donders, Mulder, Virchow). Ces cellules ne sont donc pas constituées par de l'osséine ou de la matière chondrogène.

Quant à la *matière fondamentale* du cartilage hyalin, on l'obtient dans un état de pureté très insuffisant, et mélangée à une partie des matériaux des cellules, en épuisant les cartilages hyalins des fausses côtes réduits en pulpe aussi fine que possible, successivement par l'eau pure, l'eau acidulée par l'acide acétique, l'ammoniaque très diluée ; le résidu insoluble, desséché, est lavé encore à l'alcool et à l'éther et constitue la *cartilagéine* ou chondrogène.

Morochowetz a émis l'opinion que la cartilagéine serait un mélange d'osséine et de mucine ; en traitant au préalable la pulpe du cartilage par l'eau de chaux qui dissout la mucine, l'eau bouillante ne donnerait plus que de la gélatine pure.

Landwehr la regarde comme constituée par de la substance gélatinigène, de la gomme animale et une troisième substance qu'il n'a pu isoler.

Les deux hypothèses précédentes permettraient une facile explication de la transformation du chondrogène en osséine, pendant la période d'ossification, par une résorption des éléments autres que cette dernière.

Mörner (2) a démontré récemment que le cartilage hyalin peut fournir, non pas une substance unique, la cartilagéine, mais quatre principes immédiats : le *chondromucoïde*, de nature protéique et insoluble, véritable substance fonda-

(1) Hoppe-Seyler, *De Cartil. Struct.*, dissertat., Berol. 1850.

(2) Mörner, *Maly's Jahresb.*, t. XVIII, p. 217-221, 1888. — Voir aussi, du même, *Recherches histochimiques sur la substance fondamentale hyaline de la trachée*, *loc. cit.*, t. XVII, p. 308-310, 1887.

mentale du cartilage; l'*acide chondroïtique* (1); une *matière collagène* analogue à l'osséine; et une substance analogue à la kératine, que l'auteur nomme *albumoïde*, et qui manquerait dans le cartilage jeune.

L'auteur arrive à isoler ces quatre principes de la manière suivante : la pulpe du cartilage finement haché est épuisée deux à trois jours par l'eau, qui dissout l'acide chondroïtique et des traces de chondromucoïde. La solution, additionnée de 2 millièmes d'acide chlorhydrique, est portée rapidement à 100° au bain-marie, pour en séparer le chondromucoïde qui se coagule en flocons blancs qu'on sépare par filtration. Le liquide retient l'*acide chondroïtique* qu'on précipite à l'état de sel acide par neutralisation de sa solution.

La pulpe cartilagineuse insoluble dans l'eau, cède la *matière collagène* à l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique à 1 ou 2 p. 1000 et chauffée à 40°, dans laquelle on la laisse digérer pendant une ou deux semaines; le résidu, lavé à l'eau, cède à son tour aux alcalis très étendus (KHO de 0,05 à 0,1 p. 100) le *chondromucoïde*, qu'on précipite de sa solution par un acide; on le purifie en le redissolvant dans un alcali, le reprécipitant encore par un acide, enfin lavant le précipité à l'alcool et à l'éther.

Le résidu insoluble dans les alcalis étendus est la *matière albumoïde* qui paraît analogue à la *kératine*.

L'eau salée extrait de la pulpe du cartilage une petite quantité de *globuline*.

L'analyse immédiate du cartilage fibreux se fait par les procédés précédemment décrits pour le tissu conjonctif; celle du cartilage réticulé ou élastique, mélange de matière hyaline, de fibres élastiques et de cellules cartilagineuses, conduite comme celle du tissu hyalin pur, laisse, comme résidu de l'action de l'eau surchauffée, les deux derniers éléments, fibres et cellules, qu'il est bien difficile de séparer.

IV. PRINCIPES CHIMIQUES CONSTITUANTS DU TISSU CARTILAGINEUX.

Au point de vue chimique, l'élément caractéristique du tissu cartilagineux est représenté par la substance mère de la chondrine, la *cartilagéine*, qui se trouve surtout dans le tissu hyalin et qu'on peut isoler comme on l'a dit plus haut.

Dans les autres variétés, on trouve de la *géline* (tissu fibreux) et de l'*élastine* (tissu réticulé).

On rencontre encore, dans ces tissus, une *matière albuminoïde soluble* et précipitable par l'acide carbonique, et quelques globules de *corps gras* qui proviennent des cellules, et, comme éléments minéraux : des *phosphates de calcium* et de *magnésium*, du *chlorure de sodium*, du *carbonate de soude* et du *sulfate de potassium* (dans les cendres). Les cartilages sont pauvres en sels de potassium, *riches* au contraire en *sels sodiques*.

(1) Krukenberg, CHONDRIN U. CHONDROITSAURE, *Wurtzbourg phys. med. Geselsch.*, 1883, et DIE CHEMISCHE BESTANDTHEILE DES KNORPELS, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, 1884.

Bunge fait remarquer que les éléments minéraux du cartilage, phosphate de chaux et de magnésie, paraissent être unis à la substance gélatinigène par une relation d'ordre chimique (1).

On a vu précédemment que, loin d'être homogène, la cartilagéine paraît essentiellement formée de deux substances, le *chondromucoïde* et l'*osséine* (Mörner, Morochowetz).

CHONDROMUCOÏDE.

Cette matière (2) qui constitue la substance caractéristique du cartilage hyalin, est une poudre blanche, amorphe, insoluble dans l'eau et les acides étendus, facilement soluble dans les alcalis dilués et reprécipitée en gros flocons blancs par l'acide acétique, les acides minéraux, et par les solutions salines neutres. Il fonctionne, à l'égard de la mucine, comme un acide faible, et rougit le tournesol bleu.

La solution dans le chlorure de sodium n'est pas précipitée par le cyanure jaune, les sels d'argent, le tannin, l'acide picrique, mais par l'alun, les sels de fer, de plomb, de zinc, de cuivre et de mercure.

La chondromucoïde donne la plupart des réactions communes aux matières albuminoïdes (action de HCl concentré, AzO^3H, réactif de Millon, d'Adamkiewicz), et se rapproche beaucoup de la mucine.

Les alcalis et les acides étendus la dédoublent lentement en alcali et acide-albumine, peptones et acide chondroïtique, sulfate alcalin ou acide sulfurique libre.

La matière chondromucoïde renferme . . .	C. . .	47,30
	H. . .	6,42
	Az. . .	12,58
	S. . .	2,42
	O. . .	31,28
		100,00

ACIDE CHONDROÏTIQUE.

Cet acide (3) préexiste en petite quantité dans le cartilage et se prépare facilement par l'ébullition, prolongée quelques jours, du chondromucoïde avec les alcalis, ou plus simplement du cartilage réduit en pulpe fine avec la potasse à 2 ou 5 p. 100. La neutralisation de la solution alcaline par l'acide acétique dilué donne un précipité d'alcali-albumine; le filtratum est précipité complètement par le tannin, dont l'excès est éliminé par l'acétate de plomb; le liquide, traité par un courant d'acide sulfhydrique, séparé par le filtre du sulfure de plomb, est concentré, dialysé, concentré à nouveau, additionné d'une trace de chlorure de sodium, et enfin précipité par l'alcool. Ce dernier précipité, lavé à l'alcool, puis à l'éther, constitue l'acide chondroïtique.

Cet acide constitue une poudre blanche, inodore, donnant avec l'eau des

(1) Bunge, *Chim. biol.*, traduction française, 1891, p. 56.
(2) Mörner, *loc. cit.*, p. 218.
(3) Mörner, *loc. cit.*, p. 219.

solutions gommeuses, à réaction très acide, et lévogyres. Presque tous les sels de cet acide sont solubles dans l'eau ; la solution aqueuse ne donne rien avec le tannin, le ferrocyanure acétique, les sels de zinc, de mercure, d'argent et de platine, mais précipite par l'alcool, le chlorure ferrique neutre, le nitrate mercureux et le sous-acétate de plomb.

L'acide chondroïtique ne donne pas les réactions des matières albuminoïdes; après l'ébullition avec l'acide chlorhydrique, il réduit les solutions cupro-potassiques.

Il a pour composition centésimale :

Carbone	35,28
Hydrogène	4,68
Azote	3,15
Soufre	6,33
Oxygène	50,56 (par différence).

Ce corps paraît identique avec le produit du dédoublement de la chondrine sous l'influence de l'acide sulfurique à 1 p. 100 à l'ébullition, produit obtenu d'abord par Bœdecker (1), qui l'avait envisagé comme une glucose incomplètement fermentescible et difficilement cristallisable, et l'avait nommée *chondroglucose*, et que Pétri (2) a soumis plus tard à une nouvelle étude.

En effet, le produit de Bœdecker jouit de toutes les propriétés de l'acide chondroïtique de Mörner; sa solution visqueuse est acide, lévogyre ($[\alpha]_D = -45{,}5$, de Bary) (3), précipite en jaune par le chlorure d'or, précipite également par l'alcool et l'acétate de plomb. Les sels de platine, d'argent, de mercure, de cuivre ne donnent pas de précipité; mais le mélange additionné de potasse et porté à l'ébullition donne une réduction du sel métallique.

Pétri a réussi, en le transformant en une combinaison cuivrique, à dédoubler l'acide chondroïtique en deux acides azotés dont le mélange régénère la chondroglucose.

V. COMPOSITION CHIMIQUE DU TISSU CARTILAGINEUX.

La composition du tissu cartilagineux varie beaucoup avec sa provenance dans l'organisme; et la présence ou l'absence de l'un de ses éléments modifie la proportion des principes constituants de façon telle que l'analyse quantitative des matériaux organiques, tout au moins, n'offre pas grand intérêt.

Le tissu hyalin a une *densité* de 1,15 à 1,16.

La proportion d'*eau* varie de 54 à 74 p. 100.

(1) Fischer et Bœdecker, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXVII, p. 111, et *Zeitsch. f. rat. Med.*, t. VII, p. 127.

(2) Pétri, *Deutsch. chem. Gesellsch.*, 1879, p. 267.

(3) De Bary, *Bull. Soc. Chim.*, t. VI, p. 247.

Les deux analyses suivantes, dues à Hoppe-Seyler (1), confirment ce que l'on vient de dire sur l'inconstance de la composition du tissu cartilagineux :

Analyses du tissu cartilagineux (Hoppe-Seyler).

100 PARTIES CONTIENNENT	CARTILAGES COSTAUX	CARTILAGES ARTICULAIRES du genou
Eau	67,67	73,59
Matières organiques	30,13	24,87
Matières minérales	2,20	1,54

Le poids de la *graisse* varie de 2 à 5 p. 100 de substance sèche (Bibra) (2).

Sels minéraux. — La proportion de *sels minéraux* contenue dans le tissu cartilagineux est très variable, et oscille entre 2,2 et 9,5 p. 100, sans qu'on puisse déterminer exactement les causes de ces variations ; voici d'ailleurs les résultats déjà anciens, obtenus par Bibra, d'analyses de cartilages costaux d'individus d'âges très différents :

Proportion de cendres des cartilages costaux (Bibra).

AGE ET SEXE DES SUJETS	CENDRES POUR 100 PARTIES
Enfant de 6 mois	2,24
— 2 ans	3,00
Fille de 19 ans	7,29
Femme de 25 ans	3,92
Homme de 20 ans	3,40
— 40 ans	6,10

La proportion de cendres que laisse le cartilage paraît donc augmenter avec l'âge.

Composition des cendres des cartilages costaux (Bibra).

100 PARTIES DE CENDRES renferment	ENFANT de 6 mois	ENFANT de 2 ans	FILLE de 19 ans	FEMME de 25 ans	HOMME de 40 ans
Phosphate de calcium	20,86	21,33	5,36	6,33	13,09
Phosphate de magnésium	9,88	8,88	0,99	4,10	3,78
Sulfate de calcium	50,68	48,68	92,41	87,32	79,03
Sulfate de sodium	9,21	10,93	1,24	0,95	1,22
Phosphate de sodium	traces	3,00	traces	traces	0,93
Carbonate —		»	»		traces
Chlorure —	9,37	7,18	traces	1,30	1,95

(1) Hoppe-Seyler, *loc. cit.*

(2) Bibra, *Chemische Untersuch. der Knochen und Zähne*, 1844, p. 412.

En laissant de côté les sulfates, on voit que le phosphate tricalcique prédomine parmi les éléments constituants des cendres du cartilage, bien que, en valeur absolue, il varie dans des limites très étendues; il en est d'ailleurs ainsi du chlorure de sodium.

Quant aux sulfates et particulièrement au sel de calcium, il est évident *a priori* qu'il ne préexiste pas dans le cartilage et provient de l'incinération; l'acide sulfurique résulte de l'oxydation du soufre de la matière organique et se combine avec la chaux qui provient d'une combinaison quelconque transformée, par la calcination, en carbonate calcaire.

Schlossberger (1) a trouvé, chez le lapin, les proportions suivantes de cendres :

Cartilage des côtes	22,80 p. 100
— du nez.	3,51 —
— de l'oreille.	2,30 —

Dans leur période de complet développement, les cartilages subissent normalement la crétification; leur substance fondamentale s'incruste de fines granulations calcaires qui entourent les cellules spéciales. Cette calcification s'observe constamment, chez l'adulte, dans les cartilages du larynx et surtout des côtes; on vient de voir, à ce sujet, la différence très grande qui existe dans les proportions des cendres que laissent les cartilages du lapin dont les cartilages costaux contiennent jusqu'à 22,8 p. 100 de matière minérale.

Comme dans l'os, les éléments calcaires du cartilage se dissolvent par macération dans l'acide chlorhydrique étendu.

Tissu cornéen. — La substance principale de la cornée paraît identique au cartilage hyalin; en effet, elle donne, par l'eau chaude sous pression, de la chondrine ou une substance très voisine (Bruns) (2); Scherer (3) a constaté depuis longtemps que sa composition est presque identique à celle du tissu cartilagineux. Voici d'ailleurs les résultats de l'analyse faite par His :

Composition du tissu de la cornée (His).

Eau.	758,8
Matières collagènes	203,8
Matières insolubles dans l'eau	28,4
Sels minéraux solubles	8,4
— insolubles.	1,1
	1.000,5

Cartilage du requin. — Petersen et Soxhlet (4) ont étudié le cartilage du requin et ont aussi trouvé, dans les cendres, un peu d'acide sulfurique qui doit

(1) Schlossberger, *Chim. des tissus*, p. 37.
(2) Bruns, *Med. Chem. Unters.*, v. H.-S., t. II, p. 260.
(3) Scherer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. XL, p. 46.
(4) Petersen et Soxhlet, *Journ. f. Prakt. Chem.*, 1873, t. VII, p. 179.

avoir la même origine que celui des cartilages costaux de Bibra. Voici les résultats de leur analyse :

Composition du cartilage du requin.

Eau	74,20
Matières organiques	8,03
Cendres	17,77
	100,00

Composition des cendres du cartilage du requin.

ÉLÉMENTS	100 DE CENDRES contiennent
Chlorure de sodium	94,24
Soude	0,79
Potasse	1,64
Chaux	0,40
Magnésie	0,05
Oxyde de fer	0,27
Acide phosphorique	1,03
Acide sulfurique	1,88

IV. MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DU TISSU CARTILAGINEUX.

Dépôts tophacés, concrétions goutteuses articulaires.

Les lésions articulaires de la goutte sont caractérisées chimiquement par une infiltration progressive d'un liquide chargé d'urates qui se déposent, peu à peu, dans les éléments constitutifs de l'articulation, prenant d'abord les *cartilages*, pour envahir secondairement les ligaments et la synoviale. L'os sous-jacent est le siège d'une simple ostéite chronique par contiguïté.

Le *cartilage* diarthrodial, au lieu d'être éburné et blanc jaunâtre, présente des taches ou des plaques d'un blanc crayeux contenues dans son épaisseur, sous les couches superficielles qui gardent leur poli et ne sont envahies que secondairement.

Au microscope, les plaques crayeuses montrent une substance opaque, dont les cellules cartilagineuses sont complètement infiltrées d'urates ; l'addition d'acide acétique fait reparaître les parois et le noyau de ces cellules (Charcot) (1) ; la substance fondamentale du cartilage renferme aussi des masses de cristaux

(1) Charcot, *Compt. rend. Soc. de Biol.*, [2], t. V, p. 129, 1858.

aiguillés, groupés à part des cellules ou radiés autour d'elles en forme d'étoiles à rayons multiples.

Plus tard, l'infiltration envahit toute l'épaisseur du cartilage, détermine sur ses bords la formation d'ecchondroses déformantes par inflammation chronique proliférative, tandis que le centre de la surface articulaire se dépolit, s'érode, met l'encroûtement uratique à nu ; dès lors, le frottement articulaire entame le tissu infiltré, en détache constamment des parcelles et transforme le contenu synovial en une bouillie plâtreuse plus ou moins épaisse, qui peut être mélangée à du sang ou à du pus.

A ce moment, l'extrémité osseuse est complètement déformée; et l'ensemble de l'articulation prend un aspect caractéristique, par suite de l'incrustation des ligaments et des tendons articulaires par l'urate de soude.

L'examen microscopique, et même à l'œil nu, des cartilages goutteux montre que les dépôts uratiques s'y produisent par cristallisation interstitielle ; c'est une simple exsudation qui se concrète et, par suite, n'a rien d'inflammatoire, du moins au début ; la localisation des sels uriques paraît devoir être attribuée à des conditions de circulation locale défectueuses.

CHAPITRE VII.

TISSUS ET MILIEUX DE L'ŒIL.

L'œil est un organe complexe constitué, d'avant en arrière, par la *cornée*, l'*humeur aqueuse*, le *cristallin*, l'*humeur vitrée*, la *rétine*, le tout limité au dehors par la *sclérotique*, qui s'insère au pourtour de la cornée transparente placée tout en avant de l'œil. La paroi interne de la sclérotique est tapissée, entre l'iris en avant et la rétine en arrière, par une membrane pigmentée de noir, la *choroïde*.

Nous allons passer en revue les connaissances encore assez restreintes que nous possédons sur la composition et les propriétés chimiques de ces diverses parties :

1° CORNÉE.

Limitée entre les membranes de Descemet et de Bowmann, la cornée est constituée par une substance fondamentale monoréfringente, formée de faisceaux et de lamelles réunis par une matière interstitielle liquide qui renferme une globuline soluble dans le chlorure de sodium au dixième ; dans la substance fondamentale se trouvent des vacuoles qui contiennent des cellules propres.

Cette constitution, grossièrement résumée, *rappelle tout à fait celle du tissu cartilagineux;* de fait, la substance de la cornée se prépare par la même méthode que la cartilagéine, et, comme cette dernière, elle donne par la coction, sinon de la chondrine, du moins une matière qui n'en diffère que parce que le précipité qu'y produit l'alun ne se dissout pas dans un excès de réactif. Il résulte d'ailleurs des recherches de Scherer et de l'analyse de His (p. 633) que la composition du tissu cornéen est presque identique à celle du tissu cartilagineux (1).

La cornée en macération dans l'eau froide lui cède une matière albumineuse que les acides dilués précipitent en flocons. Cette substance (*caséine* ou *globuline*) se trouve à côté d'une autre variété d'albumine soluble, probablement la *myosine* (Kühne), que l'on peut extraire du tissu broyé de la cornée, par la

(1) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 722.

digestion vers 0° dans une solution presque saturée de chlorure sodique; le liquide filtré après 24 heures et étendu de beaucoup d'eau, donne un précipité blanc floconneux.

Enfin on peut extraire, par l'eau de chaux ou le chlorure de sodium au 1/10e, de la cornée préalablement divisée, une substance précipitable par l'acide acétique et qui possède quelques réactions de la *mucine* (Morochowetz) (1).

Les deux membranes propres de la cornée résistent à l'action de l'eau sous pression à 120°, et même à celle du suc gastrique; elles ne sont attaquées et dissoutes que très lentement par les acides minéraux et les alcalis caustiques. Il en est de même, d'ailleurs, de la capsule du cristallin.

2° SCLÉROTIQUE.

La sclérotique, enveloppe extérieure de l'œil, est principalement formée de lamelles de tissu fibreux opaque, entremêlé, dans les couches internes, de nombreuses fibres élastiques, et souvent infiltrée de pigment, surtout dans certains cas pathologiques (ictère).

3° HUMEUR AQUEUSE.

Ce liquide, logé dans l'espace qui sépare la cornée du cristallin, appartient à la catégorie des sérosités. Il est limpide, de densité très faible, 1.003 à 1.009, et possède une réaction alcaline; il renferme, suivant Cahn, de la sérine et de la globuline en proportion à peu près égale et des traces d'urée (Wöhler).

L'humeur aqueuse renferme deux corps dont l'un réduit la liqueur cupropotassique et l'autre dévie légèrement à droite le plan de polarisation ; la substance réductrice, indiquée d'abord par Chabbas et Jesner (2), puis par Michel et Wagner (3), a été regardée par ces auteurs comme constituée par de la glucose ; plus tard, Kühn (4) a vérifié l'existence, dans ce liquide, d'une substance réductrice qui n'est ni l'alcaptone ni la pyrocatéchine, et qui paraît bien être de la glucose ; cette matière correspond à un pouvoir rotatoire droit tel qu'il serait représenté par une solution de sucre de raisin au titre de 0,03 à 0,044 p. 100. D'après Gruenhagen (5), les recherches les plus récentes montrent l'existence, dans l'humeur aqueuse, de l'acide paralactique à côté de deux corps dont l'un dévie à droite le plan de polarisation, tandis que l'autre, qui est différent de la glucose, réduit les solutions cupro-potassiques et hydrargyro-potassiques.

On verra plus loin une analyse de ce liquide faite par Lohmeyer comparativement avec celle du corps vitré.

4° CRISTALLIN.

La lentille cristalline est enfermée dans une capsule spéciale, *capsule cristallinienne*, épaisse, résistante, qui se dissout lentement dans l'eau par une ébul-

(1) Morochowetz, *Verhandlungen der naturhistor. med. Vereins zu Heidelberg*, t. I, fasc. 5, 1876.
(2) Chabbas et Jesner, *Maly's Jahresb.*, t. VII, p. 312, 1877.
(3) Michel et Wagner, *Arch. f. Ophthalm.*, t. XXXII, II Abth, p. 173.
(4) Kühn, *Pflüger's Arch.*, t. XLI, p. 200, 1887.
(5) Gruenhagen, *Pflüger's Arch.*, t. XLIII, p. 377-384, 1888.

lition prolongée, sans cependant donner de gélatine; elle paraît constituée par du tissu élastique, mais se dissout plus facilement que ce tissu dans les acides un peu concentrés et les bases étendues.

Le cristallin est formé de lamelles concentriques constituées par des fibres pâles, limpides, hexagonales, remplies d'un liquide spécial, épais, qui abonde surtout dans les couches externes et au milieu duquel se trouve un noyau. Ceci explique les différences observées dans la densité et l'indice de réfraction des diverses parties du cristallin.

Chenevix a trouvé chez l'homme, pour les couches périphériques du cristallin, une *densité* de 1,076, et pour les parties centrales 1,194, soit en moyenne 1,079; et Krause a obtenu, comme *indice de réfraction*, pour les couches externes 1,407, pour les couches externes 1,432, enfin pour les couches internes 1,456.

Berzélius (1) a procédé à l'analyse immédiate du cristallin en faisant digérer dans l'eau l'organe finement broyé dans un mortier, séparant la solution aqueuse et épuisant de nouveau par le même véhicule la partie insoluble formée des membranes et des tubes cristalliniens; la solution aqueuse contient les matières albuminoïdes, extractives et les sels. Voici les résultats obtenus par l'auteur :

Composition immédiate du cristallin (Berzélius).

ÉLÉMENTS CONSTITUANTS	100 PARTIES contiennent
Matières albuminoïdes coagulables	35,9
Extrait alcoolique avec sels.	2,4
Extrait aqueux avec traces de sels	1,3
Membranes et fibres cristalliniennes	2,4
Eau.	58,0

Le cristallin contient au moins deux matières albuminoïdes solubles distinctes (Hoppe-Seyler et Lapschinsky) (2); l'une, soluble dans l'eau distillée, se distingue de l'albumine d'œuf et de la sérine, et n'existe qu'en très petite quantité; la seconde, insoluble dans l'eau, mais dissoute par une solution aqueuse saturée de sel marin est très voisine de la vitelline.

Les *fibres cristalliniennes* sont formées d'une paroi à composition encore inconnue, remplie d'un liquide épais, visqueux, transparent et alcalin, que l'on obtient en broyant le cristallin avec du sable pur, lavé aux acides, et reprenant la bouillie par l'eau. La solution aqueuse, traitée par un courant d'acide carbonique, donne un précipité d'une première matière albuminoïde, la *cristalline* de Berzélius; le liquide filtré, additionné d'acide acétique dilué, fournit un nouveau précipité, globuline ou caséine, et garde en dissolution une troisième substance coagulable par la chaleur.

La *cristalline* de Berzélius, précipitée de l'extrait aqueux des fibres cristalli-

(1) Berzélius, *Traité de chim.*, trad. franç., 1833, t. VII, p. 457.
(2) Hoppe-Seyler et Lapschinsky, *Arch. f. gesamm. Physiol.*, t. XIII, p. 631.

niennes par un courant d'acide carbonique, se présente sous la forme d'un coagulum laiteux soluble dans l'eau aérée ; la solution aqueuse est coagulée à 93° (Lehmann). L'extrait aqueux du cristallin commence à se coaguler déjà vers 73°, et lorsque toute la cristalline s'est coagulée sous l'influence d'une température portée à 93°, le liquide présente une réaction acide, ce qui distingue nettement cette matière des autres albuminoïdes.

Le cristallin du bœuf possède la composition suivante, d'après Lapschinsky :

Composition immédiate du cristallin (Lapschinsky).

PRINCIPES CONTENUS DANS 100 PARTIES	I	II
Eau	63,57	64,27
Matières albuminoïdes	34,93	33,03
Autres matières organiques solubles	»	0,61
Lécithine	0,23	
Cholestérine	0,22	0,52
Graisses	0,29	
Sels solubles	0,53	0,61
Sels insolubles	0,23	0,12
	100,00	100,00

Les cendres varient de 2 à 5 millièmes du poids du cristallin frais ; elles présentent une réaction alcaline et renferment des chlorures, sulfates et phosphates alcalins et du phosphate de chaux.

Le cristallin contient, chez l'homme, 2 p. 100 environ de *matières grasses* quelquefois assez riches en *cholestérine ;* celle-ci se dépose à l'état cristallin entre les fibres cristalliniennes, dans certaines formes de cataractes molles, fréquentes surtout chez les vieillards.

Cahn (1) a fait l'analyse de cristallins atteints de cataracte et préalablement desséchés ; il a trouvé, pour 100 parties, la composition suivante :

Matières albuminoïdes	85,37
Cholestérine	4,55
Lécithine	0,80
Graisses	1,19
Extrait alcoolique	1,45
Extrait aqueux	2,76
Sels solubles	2,41
Sels insolubles	1,45
	100,00

5° CORPS VITRÉ.

Le corps vitré appartient au tissu conjonctif muqueux ; il est formé d'une substance transparente, muqueuse, homogène ou légèrement striée, dans laquelle se trouvent disséminées des cellules étoilées anastomosées entre elles.

(1) Cahn, *Physiol. Chem. de Hoppe-Seyler*, p. 691.

La matière muqueuse renferme en solution, à côté d'une trace d'albumine, de la mucine et des matières extractives parmi lesquelles de l'urée (Picard). Bien qu'elle paraisse plus concentrée que l'humeur aqueuse, ce qui est dû à sa structure spéciale, la substance du corps vitré a sensiblement la même composition que l'humeur aqueuse, à part les différences mentionnées dans la nature des éléments albumineux ; cela ressort nettement des analyses de Lohmeyer (1) que nous donnons ci-dessous :

Composition de l'humeur aqueuse et du corps vitré de l'œil (Lohmeyer).

PRINCIPES CONTENUS DANS 1.000 PARTIES	HUMEUR AQUEUSE	CORPS VITRÉ
Eau	988,87	986,400
Membranes	»	0,210
Matières albuminoïdes	1,22	1,360
Graisses	»	0,016
Matières extractives	4,21	3,206
Chlorure de sodium	6,89	7,757
Chlorure de potassium	0,22	0,605
Sulfate de potassium		0,148
Phosphate de chaux	0,47	0,101
— de magnésie		0,032
Autres sels calciques	0,11	0,133

6° RÉTINE.

La structure histologique de la rétine est extrêmement compliquée ; disons seulement qu'elle se compose essentiellement d'une trame connective servant de support aux filets nerveux et à leur épanouissement en cônes et bâtonnets. Cette trame connective serait mélangée de névrokératine (voir *Cerveau*, p. 557).

Le tissu frais de la rétine possède une réaction alcaline. La macération dans une solution de chlorure de sodium saturée au tiers, permet d'en séparer trois matières albuminoïdes différentes ; l'une, insoluble dans le liquide salé, est coagulée à 55°, et paraît voisine de la *myosine ;* la seconde, dissoute par le liquide salé et précipitée par addition d'eau ou d'acide acétique, paraît être une *globuline ;* enfin, la troisième, soluble dans l'eau et coagulable à 73°, paraît identique à la *sérine.*

Cahn (2), à qui l'on doit les recherches précédentes, a fait l'analyse immédiate de quelques rétines :

(1) Lohmeyer, *Zeitsch. f. ration. Medicin.*, t. V, p. 56.
(2) Cahn, *Unters. aus. d. physiol. Instit. Heidelberg, von Kühne*, t. II, p. 87.

Composition immédiate de la rétine (Cahn).

PRINCIPES contenus dans 100 parties	PORC	CHEVAL	BOEUF (4 analyses)
Eau	»	89,99	86,52 à 87,61
Albumine	6,33	4,35	8,45 à 7,02
Gélatine	1,75	1,36	
Matières extractives	1,53	0,67	0,67 à 1,07
Cholestérine	0,27		0,65 à 0,77
Lécithine	0,95	2,39	2,08 à 2,89
Graisses	0,05		0,00 à 0,57
Sels solubles	0,97	1,11	0,67 à 0,98
Sels insolubles	0,03	0,01	0,02 à 0,27

Parmi les principes constituants de la rétine, ne se trouve pas méntionné, dans le tableau précédent, le pigment spécial à cette partie de l'œil, le *pourpre rétinien* ou *rhodopsine*, qui a été étudié en détail dans le paragraphe où nous avons réuni les principaux pigments d'origine animale (p. 440). On trouve encore, chez l'homme et le singe, un pigment jaune particulier, disséminé dans la *macula lutea* de la rétine.

Les sels minéraux, qui forment environ le centième des éléments de la rétine, renferment p. 100 parties :

Phosphate de soude	42,16
Chlorure de sodium	35,16
Carbonate de sodium	5,51
Sulfate de potassium	8,73
Chlorure de potassium	4,63
Phosphate tricalcique	2,71
— trimagnésien	1,10

On voit que les sels de soude, phosphate et carbonate, contribuent pour leur part à former les 80/100e des matières minérales de la rétine (Cahn).

7° CHOROÏDE.

La membrane choroïdienne qui tapisse la partie antérieure de la chambre oculaire, est de nature conjonctive et colorée en noir par un pigment mélanique abondant que Hirschfeld a étudié d'une manière toute spéciale (voir p. 437).

CHAPITRE VIII.

TISSUS ÉPITHÉLIAUX

I. GÉNÉRALITÉS, FORMES DIVERSES.

Les tissus épithéliaux sont constitués par une ou plusieurs couches de cellules spéciales, *cellules épithéliales*, agglutinées ensemble par une substance unissante et reposant sur une membrane de tissu connectif vascularisé (derme de la peau).

Les épithéliums forment, à la surface de l'organisme, une couche *continue* qui revêt toute l'étendue de la peau (épiderme, tégument externe) et les muqueuses des cavités respiratoire, digestive, génito-urinaire (tégument interne), qui ne sont d'ailleurs que le prolongement du tégument externe.

Cet épithélium *tégumentaire* présente certaines formes dérivées, à fonctions spéciales, telles que le tissu corné, les ongles, les poils, etc.

L'épithélium *glandulaire* n'est qu'une transformation du précédent, avec forme et fonction physiologique encore spécialisées; une glande, sous son aspect le plus simple, peut être considérée, en effet, comme résultant d'une dépression de l'épithélium dont les cellules sécrètent des liquides particuliers par une sorte de fonte ou de déliquium de leurs éléments constituants.

Nous avons donc deux formes principales de l'épithélium à étudier : 1° l'épithélium tégumentaire, et en particulier la peau avec ses productions accessoires, tissus cornés, poils, etc.; 2° l'épithélium glandulaire et les organes spéciaux auxquels il donne naissance.

II. CARACTÈRES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES DES ÉPITHÉLIUMS.

1° Épithélium tégumentaire. — Les cellules des tissus épithéliaux tégumentaires sont intimement soudées entre elles par l'intermédiaire d'une très petite

quantité de matière unissante invisible à l'œil, à moins qu'on ne la colore par le nitrate d'argent qu'elle réduit en noir et fixe localement. On ne trouve, entre ces cellules, ni substance fondamentale, ni éléments accessoires, vaisseaux ou autres, comme il en existe dans les autres tissus ; à part les prolongements nerveux qu'elles renferment entre elles et qui proviennent du tissu sous-jacent, les cellules épithéliales constituent à elles seules le revêtement superficiel de l'épithélium tégumentaire ; cette disposition explique leur mode spécial de nutrition et de multiplication.

Les cellules épithéliales reçoivent, par imbibition, leurs éléments nutritifs du tissu connectif sous-jacent qui est largement vascularisé ; ces éléments se propageraient à travers les cellules par les *espaces intercellulaires* qui serviraient à ces dernières de canaux nutritifs. Pour ce qui est de la multiplication des épithéliums, elle paraît se produire dans la profondeur, au voisinage immédiat de la membrane vasculo-nerveuse sous-jacente, tandis que les vieilles cellules tombent et sont directement éliminées par la surface libre ; il en résulte une desquamation superficielle, une véritable mue qui peut porter sur des lambeaux d'épithélium plus ou moins grands, et qui correspond à une élimination totale et non moléculaire comme celle des autres tissus.

Que l'épithélium soit *simple* et formé d'une seule couche de cellules, ou *stratifié* et constitué par des couches superposées, les cellules qui le composent se rapportent aux quatre types suivants :

1° Cellule *pavimenteuse*, en forme de lamelle plus ou moins mince, à bords sinueux, avec noyau (vésicules pulmonaires, glomérules du rein, séreuses et membranes internes des vaisseaux) ou sans noyau (couche cornée de l'épiderme) ; joue un rôle de protection.

2° Cellule *cylindrique*, ou plutôt polyédrique par suite de la pression réciproque des cellules les unes sur les autres (estomac, intestin, conduits excréteurs des glandes, etc.), à noyau constant et à vitalité plus énergique.

3° Cellules *cylindriques vibratiles*, également à noyau, avec face libre couverte de cils vibratiles (petites bronches).

4° Cellules *polyédriques* ou sphériques, volumineuses, toujours pourvues d'un noyau ; elles constituent les couches moyennes de l'épithélium stratifié qui tapisse la peau et un grand nombre de muqueuses.

2° Épithélium glandulaire. — Une glande n'est en somme qu'une simple dépression de l'épithélium, de forme cylindrique (*glandes en tubes*) ou renflée dans la profondeur en un cul-de-sac dilaté (*glandes en grappes*). Les cellules qui tapissent le cul-de-sac au fond de la glande sont ovoïdes, sphériques ou polyédriques, tandis que celles qui entourent le col tubulaire sont fréquemment cylindriques ou cylindro-coniques.

De même qu'un tissu épithélial tégumentaire se compose d'une couche simple ou multiple de cellules épithéliales étalées en nappe à la surface d'une membrane sous-jacente de nature conjonctive, vascularisée et innervée, de même un tissu glandulaire est constitué par une trame ou charpente connective qui forme la partie de soutien et d'enveloppe de la glande, et renferme des vaisseaux et des nerfs, les premiers largement ramifiés autour des acinis ; cette trame supporte une couche de cellules spéciales, cellules glandulaires, dont le protoplasma

hyalin est riche en fines granulations qui paraissent être l'origine des diastases ou zymases qu'elles sécrètent.

III. COMPOSITION CHIMIQUE DES CELLULES ÉPITHÉLIALES.

1° Épithélium tégumentaire. — A quelque type qu'elles appartiennent, les cellules épithéliales possèdent généralement une enveloppe formée de *kératine*, substance que l'on trouve encore dans les poils, les ongles, la corne, etc., qu'elle constitue d'une façon presque exclusive, et même dans certains éléments histologiques indépendants de l'épithélium, tels que le sarcolemme, le névrilemme, la capsule du cristallin, la membrane de Descemet, la membrane propre des glandes, les membranes des cellules cartilagineuses, osseuses et connectives, mais non dans le cristallin, bien qu'il dérive histologiquement des tissus épithéliaux.

Ces cellules renferment un protoplasma granuleux avec un noyau plus ou moins volumineux, riche en nucléine.

Elles peuvent être le siège de dégénérescences dont la plus fréquente est la dégénérescence graisseuse. Les cellules épithéliales du derme subissent l'envahissement par la kératine (substance des cors, durillons, etc.), et quelquefois par les pigments. Ceux-ci ont été étudiés avec le tissu conjonctif; le plus fréquent est constitué par des fines granulations noires de *mélanine* qui résiste à presque tous les réactifs chimiques, excepté au chlore qui leur enlève une partie de leur hydrogène.

2° Épithélium glandulaire. — La composition chimique des cellules glandulaires varie suivant les glandes auxquelles elles appartiennent, et sera étudiée plus utilement avec chacun des organes spéciaux qu'elles forment.

Elles sont constituées, en général, par une charpente protoplasmique en forme de réseau, dont les mailles renferment de nombreuses granulations enfouies dans une substance hyaline, et un noyau riche en nucléine.

Les granulations de nature albuminoïde qui sont contenues dans le liquide protoplasmique hyalin paraissent être la partie spécifique de chaque espèce de cellule, l'élément sécréteur essentiel, le *zymogène* des produits qu'elles fabriquent; et tandis que ces granulations diminuent pendant la période de sécrétion, elles augmentent de grosseur et de nombre pendant le repos de la glande.

Les épithéliums des animaux fourragés avec des aliments hydrocarbonés très abondants renferment de la matière glycogène qui apparaît dans ces conditions, chez la grenouille, par exemple, dans l'épithélium de la muqueuse gastrique, dans les glandes à pepsine, etc. (Barfurth) (1), et que l'on retrouve d'ailleurs dans toutes les productions épithéliales normales et pathologiques (Schiele).

(1) Barfurth, *Arch. f. mikrosc. Anat.*, 1885.

IV. DE L'ÉPITHÉLIUM TÉGUMENTAIRE EN PARTICULIER.

Peau et ses appendices, tissu corné.

Sous le nom de tissu corné, on range toutes les dépendances de l'épiderme, les ongles (serres, griffes, sabots), les cornes, les poils (laine, cheveux), les écailles, les plumes, puis certaines parties cornées situées à l'intérieur de l'organisme, toutes productions caractérisées par la présence de la *kératine*, comme substance fondamentale.

La présence de la kératine dans la membrane d'enveloppe des cellules épidermiques et leur envahissement physiologique par cette matière autorisent à classer la peau en tête de toutes les productions épidermiques énumérées précédemment, d'autant plus que celles-ci peuvent être considérées comme ses appendices.

1° LA PEAU.

La peau est la membrane d'enveloppe qui revêt le corps des animaux; elle se compose de deux couches principales : l'une profonde et épaisse, *derme* ou *chorion*, se confond par sa base avec le tissu cellulaire sous-dermique infiltré de graisses et constituant le panicule adipeux; l'autre, plus mince, sauf en certains endroits (plante des pieds), est l'*épiderme* qui recouvre et protège le derme.

a) **Derme.** — Le derme appartient au tissu conjonctif; son épaisseur, variable de 0,5 à 2 et 3^{mm}, plus grande à la plante des pieds, à la paume de la main et au dos que partout ailleurs, lui permet de loger, dans sa partie la plus profonde, de petits amas de cellules graisseuses, des glandes sébacées, et les circonvolutions agglomérées des glandes sudoripares qui viennent s'ouvrir, par un canal presque rectiligne, à la surface de l'épiderme. Il renferme, disséminées, quelques granulations pigmentaires. La partie externe sur laquelle repose l'épiderme est surmontées de nombreuses *papilles* coniques, vascularisées, dans lesquelles viennent se terminer les vaisseaux sanguins qui doivent assurer la vitalité de l'épiderme, et les *corpuscules du tact*, extrémités des filets nerveux destinés au toucher et renflées en forme d'ovoïde.

Le derme cède, à l'eau froide, des matières albuminoïdes ; par la coction avec l'eau bouillante, il donne de la gélatine et laisse, comme résidu insoluble, un mélange de cellules conjonctives, de fibres élastiques et de *conjonctine*, matière kératinique spéciale au tissu conjonctif, soluble dans la liqueur de Schweizer et reprécipitée par l'acide acétique, ce qui permet de la séparer des fibres élastiques.

Il est attaqué et dissout en grande partie par les acides et les alcalis énergiques; il fixe le tannin, le chloral, la plupart des sels métalliques (fer, zinc, plomb, mercure, etc.), et forme, avec tous ces corps, des composés imputrescibles.

Nous avons donné précédemment la composition immédiate du derme déterminée par les analyses de Wienholt (p. 404).

b) **Épiderme.** — L'épiderme est formé lui-même de deux parties. La plus profonde, *réseau muqueux de Malpighy* représente un tissu épithélial qui n'a pas encore subi la dégénérescence cornée; il est constitué par un conglomérat de petites cellules polyédriques de 0^{mm},008 de diamètre, à noyau granuleux jaune, étalé sur les papilles du derme dont il comble les intervalles en recouvrant les extrémités des papilles d'une couche mince à peu près uniforme. C'est dans les cellules du réseau muqueux de Malpighy, et surtout dans l'assise la plus profonde de ce réseau, que se trouve le pigment qui colore la peau, jaune clair ou brunâtre chez le blanc, jaune chez l'asiatique, brun chez le nègre, jaune rougeâtre chez le peau rouge. Les cellules les plus superficielles du réseau muqueux, presque incolores, sont déjà aplaties, et renferment, autour de leur noyau, une substance jaunâtre semi-liquide, *éléidine* de Ranvier (1), qui se présente sous la forme de gouttelettes colorées par le carmin et paraît être de la kératine en voie de formation.

La couche superficielle de l'épiderme, *couche cornée*, est formée de couches superposées de cellules aplaties ou d'écailles sans enveloppe ni noyau, qui paraissent résulter de la prolifération continue, vers l'extérieur, des cellules superficielles du réseau de Malpighy, ou peut-être d'une sécrétion de ces cellules dont l'éléidine serait le point de départ. Cette couche épidermique superficielle, résistante, homogène, translucide et cornée, se desquame constamment par sa face externe et se régénère par la profondeur. La macération prolongée dans l'eau permet de la séparer assez facilement du réseau muqueux sous-jacent. Son épaisseur varie de 0^{mm},02 (pliant des articulations) à 4 millimètres (plante des pieds).

La matière épidermique ne contient pas d'albumine soluble et ne gélatinise pas par la coction ; elle est colorée en jaune par l'acide azotique, en brun noir par les sels d'argent, en rouge brun par les sels d'or qui sont réduits, et renferme, d'après Mülder (2), en faisant abstraction de 1 à 1,5 de cendres p. 100 :

C. . .	50,28
H. . .	6,76
Az. . .	17,21
S. . .	0,74
O. . .	25,01

La couche cornée de l'épiderme est constituée par de la *kératine* que nous allons revoir à propos des ongles et des poils.

CORIINE.

Sous le nom de coriine, Reimer (3) a désigné une substance qu'il extrait de la peau fraîche en la faisant macérer dans de l'eau de chaux ou une solution de

(1) Ranvier, *Compt. rend.*, t. XCVII, 1877; *Arch. d. physiol.*, 1884.
(2) Mülder, *Vers. einer phys. Chem.*, 1844, p. 542; *Phys. Chem.*, t. II, p. 570.
(3) Reimer, *Dingler's polyt. Journ.*, t. CCV, p. 143, 248, 358, 457 et 580.

chlorure de sodium, et précipitant la solution par de petites quantités d'acide chlorhydrique.

Le produit obtenu répond à la constitution $C^{30}H^{50}Az^{10}O^{25}$; insoluble dans l'eau, il se dissout dans les alcalis.

La solution alcaline, neutralisée par les acides, donne un précipité soluble dans un excès d'acide; elle précipite également par l'alun, le sulfate ferrique basique, le tannin, mais non par le chlorure ferrique. Le précipité donné par l'alun se redissout dans un excès de réactif.

C'est à la coriine que devrait être rapporté l'intime accolement des fibres de la peau, pendant la dessiccation, et le tannage des peaux agirait spécialement sur elle pour la rendre insoluble.

Nous aurons à étudier les produits des glandes sébacées et sudoripares en faisant l'histoire des divers produits de sécrétion.

APPENDICES DE LA PEAU : POILS, CHEVEUX, PLUMES, ONGLES, CORNES, ÉCAILLES.

Les appendices de la peau peuvent être divisés en deux classes : l'une renferme les poils, les cheveux et les plumes, l'autre, la matière cornée proprement dite, c'est-à-dire les ongles, les griffes, les serres, les cornes, les sabots, les écailles des reptiles et de la tortue, les piquants du hérisson, les dards du porc-épic, les fanons de baleine. Toutes ces variétés sont caractérisées par la présence d'une matière fondamentale unique qui constitue aussi la couche cornée de l'épiderme; c'est la *kératine* qui reste comme résidu lorsque les produits précédents ont été épuisés successivement par l'eau, l'alcool, l'éther, les acides étendus.

KÉRATINE.

Cette kératine n'a pas encore été obtenue dans un état de pureté parfaite, et paraît n'être qu'un mélange de dérivés albuminoïdes et non un principe chimique particulier.

C'est une substance sèche, d'aspect particulier, hygroscopique, qui se gonfle faiblement dans l'eau, plus fortement dans l'acide acétique concentré, y devient gélatiniforme et peut même s'y dissoudre. Elle se gonfle encore au contact des alcalis et s'y dissout très facilement à chaud; la solution alcaline, additionnée d'un acide, dégage de l'hydrogène sulfuré et donne un précipité.

L'eau bouillante ramollit la kératine et la rend malléable.

Maintenue longtemps à 150° au contact de l'eau sous pression, elle se décompose en partie, et donne un liquide laiteux à forte odeur sulfureuse; ce liquide, évaporé à sec, laisse un résidu qui ne se dissout plus dans l'eau.

L'acide azotique concentré colore la kératine en jaune; la tache brunit au contact de l'ammoniaque; l'acide sulfurique étendu la décompose, à l'ébullition, avec production de leucine, de tyrosine, d'ammoniaque, d'acides gras volatils, et d'acide aspartique.

La kératine, réfractaire à l'action du suc gastrique, est attaquée et dissoute par les alcalis des sucs intestinaux.

La composition centésimale de la kératine varie légèrement suivant sa provenance, surtout au point de vue de sa teneur en soufre :

Composition de la kératine.

ÉLÉMENTS	ÉPITHÉLIUM	ÉPIDERME	CHEVEUX	POILS	ONGLES	LAINE	PLUMES	CORNE DE VACHE	SABOTS DE CHEVAL	FANONS DE BALEINE	ÉCAILLE DE TORTUE
Carbone. . . .	51,53	50,28	50,60	50,65	51,00	50,65	52,45	51,03	51,41	51,68	54,89
Hydrogène. . .	7,03	6,76	6,36	6,36	6,94	7,03	6,96	6,80	6,86	6,87	6,56
Azote.	16,64	17,21	20,85	17,14	17,51	17,71	17,72	16,24	19,49	21,97	19,56
Soufre.	2,48	0,74	5,00	5,00	2,80	0,87	»	3,42	4,23	3,60	2,22

La kératine est riche en soufre; ce sont surtout les cheveux et les poils qui en renferment le plus, 5 p. 100 en moyenne; la kératine des poils roux en contient jusqu'à 8,3 p. 100.

La proportion de *soufre* contenue dans les divers tissus cornés varie d'ailleurs dans les limites suivantes :

Cheveux de l'homme.	3,7 à 7,9 p. 100	(Bibra).
Poils des mammifères.	2,4 à 4,9 —	id.
Laine de mouton.	1,3 à 3,4 —	(Grothe).
Autres tissus cornés.	0,74 à 4,23 —	(Bibra, Mulder).

1° Cheveux et poils.

Les poils et les cheveux ont la même origine : le follicule pileux ; ils sont constitués par une sorte de tube formé de cellules épithéliales allongées, imbriquées par rapport à l'axe du poil et aplaties, réunies par une matière cimentante, et dissociables par immersion dans l'acide sulfurique. Au centre de ce tube se trouve une partie moins dense, formée de grandes cellules peu serrées et souvent séparées par de l'air. Ces cellules, formées de kératine, sont imprégnées d'un pigment variable avec la couleur du poil ou du cheveu.

Chauffés, les poils et cheveux fondent et dégagent une odeur de corne brûlée ; par la distillation sèche, ils donnent des produits volatils solubles (ammoniaque, dérivés prussiques, bases pyridiques) et insolubles dans l'eau (goudron, phénols, etc.).

Les cheveux et les poils sont jaunis par l'acide azotique qui les attaque profondément à chaud, en donnant une liqueur jaune qui, au contact de l'ammoniaque, prend une teinte brune et renferme finalement de l'acide oxalique et une matière amère. Les alcalis concentrés les gonflent et les rendent gélatineux.

L'acide chlorhydrique concentré les colore en rouge pourpre et, par une macération prolongée, les dissout même à froid.

Le chlore les décolore et les altère profondément; l'eau oxygénée fait disparaître à la longue le pigment d'imprégnation, et fait passer les cheveux noirs au roux plus ou moins clair.

Les poils et surtout les cheveux sont imputrescibles, et ne sont que très lentement attaqués par les acides ou les alcalis étendus ; il en est autrement de la partie intrafolliculaire dont les cellules cèdent plus facilement leurs principes constituants à l'eau bouillante, aux acides et aux alcalis dilués.

Les cheveux sont imprégnés d'une matière grasse d'origine sébacée, soluble dans l'alcool éthéré, et constituée par un mélange de palmitine, de stéarine et surtout d'oléine, avec une substance brune encore indéterminée et qui paraît riche en poussières atmosphériques.

La digestion prolongée des cheveux dégraissés au préalable, dans l'acide sulfurique dilué, laisse comme résidu une matière pulvérulente qui paraît constituée uniquement par leur pigment, variable avec la couleur primitive des cheveux. Le pigment des cheveux noirs (p. 437) répondrait à la formule $C^{18}H^{16}Az^2O^8$, d'après Hodgkinson et Sorby.

Les cheveux contiennent 13 p. 100 d'eau en moyenne, et donnent de 0,32 à 6 ou 7 p. 100 de cendres. La laine renferme de 13 à 16 p. 100 d'eau, dont la moitié environ est de l'eau hygrométrique (Maumené et Grothe) (1).

Laer et Baudrimont ont déterminé la composition des cendres des cheveux ; nous citons les résultats obtenus par Baudrimont :

Composition des cendres des cheveux humains (Baudrimont).

100 PARTIES DE CENDRES CONTIENNENT	COLORATION DES CHEVEUX				
	blancs	blonds	roux	bruns	noirs
Sulfate de sodium	22,082	33,177	18,435	»	»
— de potassium	1,417	8,440	7,542	42,936	56,506
— de calcium	13,576	»	»	»	»
Carbonate de sodium	»	»	»	10,080	»
— de calcium	16,181	9,965	4,033	5,600	4,628
— de magnésium	5,011	3,363	6,197	4,266	2,890
Chlorure de sodium	traces	traces	0,945	2,453	3,306
Phosphate de calcium	20,532	9,616	10,296	10,133	15,041
Oxyde de fer	8,388	4,220	9,663	10,866	8,099
Silice	12,308	30,717	42,462	30,666	6,611

Des chiffres qui précèdent, il résulte que les cheveux *blancs* sont les plus riches en sels calcaires et particulièrement en sulfate de chaux. D'après Baudrimont, ce sont les cheveux *blonds* qui laissent le plus de cendres par l'incinération, 0,474 p. 100, tandis que les blancs et les *bruns* donnent seulement de 0,266 à 0,258. Voici d'ailleurs, à cet égard, les résultats très divers obtenus par Laer, avec la proportion d'oxyde de fer contenue dans les cendres :

(1) Grothe, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. LXXXIX, p. 420.

Analyse des cendres des cheveux humains (Laer).

100 DE CHEVEUX renferment	NATURE DES CHEVEUX								
	gris		roux			noirs		bruns	
Cendres	0,75	1,00	0,54	1,85	1,30	1,15	1,02	0,54	1,10
Oxyde de fer	»	0,23	0,27	»	0,17	»	0,21	0,06	0,39

Baudrimont a encore effectué des dosages de fer dans les cendres des cheveux, et paraît avoir observé une certaine corrélation entre la proportion de fer et l'intensité de coloration des cheveux :

Analyse du fer dans les cendres des cheveux (Baudrimont).

Oxyde de fer contenu dans 100 parties de cendres de cheveux	2,403	3,413	4,155	4,981	5,830	6,395
	blonds	brun foncé	gris	gris clair	brun châtain	bruns

2° Plumes.

Les plumes des oiseaux, aussi bien la partie pennée que la tige creuse qui la supporte, sont essentiellement constituées par de la kératine, lentement soluble dans l'ammoniaque concentrée à 40°, plus rapidement dissoute par l'acide acétique glacial à sa température de distillation.

Chauffées avec de l'eau sous pression, à 200°, les plumes se dissolvent complètement (Gorup-Besanez).

Ces plumes renferment des pigments dont quelques-uns, noir, brun ou jaune, paraissent très voisins des pigments épidermiques communs ; les matières colorantes de teintes vives qu'elles peuvent contenir sont peu connues, sauf les pigments des plumes de turacos qui ont été étudiées ailleurs (p. 441).

Comme les poils et les cheveux, les plumes d'oiseaux sont riches en silice ; et d'après Gorup-Besanez (1), la proportion de silice serait corrélative, dans les plumes, de celle des aliments habituellement ingérés par les volatiles, et croîtrait avec l'âge :

Comparaison des poids de silice contenue dans les plumes et dans les cendres des aliments (Gorup-Bezanez).

NATURE DE L'ALIMENTATION	PROPORTION DE SILICE CONTENUE DANS	
	100 parties d'aliments	100 parties de cendres de plume
Graines	1,98	40
Baies, insectes	0,75	27
Viandes	0,64	27
Poissons	0,23	10,5

(1) Gorup-Besanez, *Chim. physiol.*, trad. franç., t. II, p. 145.

3° Ongles, cornes, écailles.

Les ongles sont, comme les cornes, les sabots, etc., une dépendance directe de l'épiderme, et constituent le véritable tissu corné.

Les diverses substances cornées, très répandues dans le règne animal, réfractaires à l'action de l'eau froide, sont ramollies et gonflées un peu par l'eau bouillante qui blanchit et rend opaques les parties primitivement transparentes, et leur enlève des traces de matières extractives. L'eau sous pression, à 200°, dissout presque complètement la matière des ongles et contient en solution un sulfure alcalin.

L'alcool et l'éther dissolvent un peu de graisse, mais laissent les tissus intacts. A peu près inattaqués par l'acide acétique glacial à froid, ils sont dissous lentement par une ébullition prolongée, plus rapidement sous pression en vase clos.

Sous l'influence de l'acide chlorhydrique bouillant, les tissus cornés prennent une coloration bleu violacé, analogue à celle que donnent les matières albuminoïdes, mais ne se dissolvent pas. Ils sont colorés d'abord en jaune par l'acide nitrique, puis décomposés comme les poils et les cheveux.

La digestion prolongée du tissu corné dans la potasse concentrée le transforme peu à peu en une masse gélatineuse qui, lavée à l'eau, finit par s'y dissoudre.

La fusion potassique de la corne donne un dégagement d'hydrogène, d'ammoniaque, et de produits volatils divers ; le résidu contient un mélange de leucine et de tyrosine.

A côté de la substance fondamentale, *kératine*, les tissus cornés contiennent une minime proportion, quelques centièmes seulement, d'éléments minéraux ; les ongles en particulier renferment des traces seulement de chlorures alcalins, de phosphate de fer, de chaux et de magnésie, de sulfate de chaux et de silice.

La composition centésimale des divers tissus cornés, déterminée par des auteurs différents, est très voisine, comme le démontrent les chiffres suivants :

Analyse centésimale des tissus cornés.

	ONGLES	SABOTS DE VACHE	ÉCAILLE DE TORTUE
Carbone	50,3	50,4	53,6
Hydrogène	6,9	6,8	7,3
Azote	17,3	16,8	16,4
Soufre	3,2	3,4	2,0
	Mülder		Fremy

V. RAPPORTS PHYSIOLOGIQUES DU TISSU CORNÉ.

Comme l'osséine et le chondrogène, la matière kératinique dérive sans doute des matières albuminoïdes proprement dites, bien qu'elle renferme plus d'azote

et surtout de soufre, et moins de carbone; mais on ignore complètement comment elle prend naissance, dans l'économie. Les recherches de Ranvier, pour faire procéder la kératine des couches cornées de l'épiderme de l'*éléidine*, substance jaunâtre semi-liquide qui entoure le noyau des cellules des couches superficielles du réseau de Malpighy, ne résolvent pas le problème; car il reste à trouver l'origine de la substance épithéliale dont ce réseau n'est qu'une des formes nombreuses.

La désassimilation du tissu corné, comme d'ailleurs celle des divers tissus épithéliaux, est toute spéciale; elle s'effectue en bloc, par chute totale des dérivés spéciaux, tels que les cheveux, les poils, les ongles, la ramure, etc..., ou par une desquamation superficielle des couches épithéliales poussées constamment du dedans vers le dehors par les cellules sous-jacentes plus jeunes (p. 643).

VI. PRODUCTIONS PATHOLOGIQUES DU TISSU CORNÉ.

L'épiderme peut être atteint d'affections diverses, dont deux sont spécialement caractérisées par une abondante production de squames plus ou moins étendues : ce sont l'*ichtyose* et la *pellagre*.

Ichtyose. — Les débris épithéliaux de l'*ichtyose* sont constitués par des écailles sèches, tantôt minces, fines et transparentes, d'autres fois opaques, dures, épaisses, et même de consistance cornée, qui renferment, outre la kératine normale, de la *leucine*, des composés *acides* solubles dans l'alcool et dans l'éther parmi lesquels l'*acide hippurique*, des *matières grasses* liquides et solides, enfin de la *cholestérine* (Gorup-Besanez) (1). La macération prolongée dans l'eau, même à l'ébullition, ne cède à ce dissolvant ni matière albuminoïde, ni gélatine, mais de très petites quantités de sels minéraux, chlorures et phosphates, sans sulfates.

Les cendres contiennent de la silice et de l'oxyde de fer en quantité appréciable (Schlossberger) (2).

Voici d'ailleurs une analyse de cendres des squames de l'ichtyose par ce dernier chimiste :

(1) Gorup-Besanez, *Chim. physiol.*, t. II, p. 146.
(2) Schlossberger, *Vers. einer. allgem. u. vergl. Tierchemie*, 1856, p. 265.

Composition des cendres des squames de l'ichtyose (Schlossberger).

I. PARTIE SOLUBLE DANS L'EAU	
Chlorures alcalins	90,9
Sulfate de chaux	9,1
	100,0
II. PARTIE INSOLUBLE DANS L'EAU	
Phosphate de chaux	43,9
— de magnésie	17,3
— de fer	9,2
Silice	29,6
	100,0

Pellagre. — Les écailles de la *pellagre* ont été analysées par Schmetzer; elles renferment de la *leucine* et de la *tyrosine*, pas d'acide hippurique, de grandes quantités de *cholestérine*, une *matière grasse solide* et une *huile* d'un jaune d'or. L'extrait aqueux paraît contenir une matière albuminoïde et présente une réaction acide. Il ne renferme cependant ni acides gras volatils, ni acide lactique (Schlossberger, Schmetzer).

VII. DE L'ÉPITHÉLIUM GLANDULAIRE EN PARTICULIER.

Les glandes dont nous avons précédemment défini la structure générale (p. 643), se divisent, d'après leur fonctionnement physiologique, en deux groupes distincts, le premier renferme les glandes pourvues d'un canal sécréteur chargé d'écouler au dehors les produits élaborés par les cellules spéciales des glandes; dans l'autre, nous réunirons les glandes closes sans conduit excréteur.

A. GLANDES POURVUES D'UN CANAL SÉCRÉTEUR.

Ce sont principalement les glandes qui déversent dans le tube digestif leur produit de sécrétion : glandes salivaires, glandes à suc gastrique, pancréas, foie, glandes à mucus, auxquelles on doit joindre les glandes sébacées, sudoripares, lacrymales et cérumineuses. Ces dernières seront étudiées chacune avec la sécrétion correspondante.

Le rein n'est pas une glande, au point de vue auquel nous nous plaçons; ce n'est pas par la fonte de ses cellules qu'il fabrique l'urine, mais par un phénomène spécial de filtration qui n'est pas simplement mécanique, puisque le

liquide urinaire, à réaction acide, provient du sang alcalin et ne renferme pas d'albumine; nous devrions, il est vrai, placer à côté du rein les glandes sudoripares dont le produit, extrêmement abondant dans certains cas, est aussi un liquide de transsudation; et sa réaction encore acide ne ressemble en rien à celle du sang dont elle représente cependant la partie aqueuse et saline.

Quant au testicule, son rôle essentiel dans la fécondation, par les éléments organisés et vivants auxquels il donne naissance, ne permet pas de le comparer aux glandes ordinaires qui ne fabriquent que des produits solubles et non organisés.

Aussi, reins et testicules, auxquels nous joindrons les glandes de Cowper et la prostate, seront-ils étudiés au point de vue de la nature chimique de leur tissu, au début des chapitres spéciaux relatifs à leurs produits de sécrétion, urine et sperme.

Les glandes fabriquant de toutes pièces, dans leurs cellules, avec les matériaux nutritifs que leur fournit un réseau capillaire sanguin extrêmement développé, les sucs ou liquides spéciaux qu'ils sécrètent, les chimistes devaient bientôt ne plus se contenter de l'analyse des liquides d'origine glandulaire et orienter leurs efforts vers la détermination des éléments constituants du parenchyme des glandes. Les beaux travaux de Liebig sur le suc musculaire leur ouvraient une voie nouvelle, voie féconde par les résultats inattendus auxquels sont parvenus ceux qui, appliquant la méthode du maître, n'ont pas craint d'aborder l'analyse des sucs parenchymateux des diverses glandes et sont ainsi parvenus à élucider quelques-uns des problèmes si complexes de la métamorphose rég essive de la matière.

Après Liebig, Stœdeler, Almen (1), puis Hoppe-Seyler (2) ont imaginé de nouvelles méthodes générales pour l'analyse des sucs glandulaires, méthodes dont nous allons retracer les traits essentiels.

Méthode d'analyse de Stœdeler.

Les organes bien frais sont finement hachés, broyés dans un mortier avec de l'eau et du verre pilé, puis exprimés.

Le liquide additionné de quelques gouttes d'acide acétique est porté à l'ébullition pour coaguler l'albumine, filtré, puis précipité par l'acétate basique de plomb. On sépare le précipité plombique par le filtre, et on élimine l'excès de plomb par un courant d'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré est évaporé à sirop, au bain-marie.

Le précipité plombique peut renfermer de l'*acide urique*, de la *xanthine*, de la *sarcine*, de la *cystine*, de l'*inosite* et quelquefois de la *tyrosine* et de la *taurine*; on le décompose en présence de l'eau par un courant d'hydrogène sulfuré, et on évapore la solution aqueuse, privée de plomb, qui laisse déposer l'*acide urique* qu'on sépare, s'il existe.

Le liquide additionné d'alcool jusqu'à trouble persistant, puis abandonné au frais, laisse cristalliser l'*inosite* qui peut entraîner la cystine, la xanthine et l'hypoxanthine.

(1) D'après Gorup-Besanez, *Chim. physiol.*, trad. franç., t. II, p. 207.
(2) Hoppe-Seyler, *Analyt. Chem.*, p. 520.

Le sirop épais, obtenu après précipitation par le sel de plomb, est épuisé par l'alcool ; la solution alcoolique, évaporée à cristallisation, donne de la *leucine*, de la *tyrosine* et quelquefois de la *taurine*.

Quand la tyrosine est en assez forte proportion, elle peut se trouver mélangée à de la *gélatine*, dans la partie de l'extrait aqueux insoluble dans l'alcool.

Méthode d'analyse d'Almen.

L'auteur a eu surtout en vue l'extraction de la *xanthine* et de l'*hypoxanthine*.

Les glandes fraîches, réduites en bouillie, sont épuisées par l'alcool chaud. La solution filtrée, privée de l'alcool par évaporation ou distillation, est traitée par l'acétate neutre de plomb, puis le liquide filtré par le sous-acétate.

On filtre de nouveau et l'on ajoute au liquide assez d'acétate mercurique pour qu'il garde encore une faible réaction alcaline.

Les précipités basiques de plomb et de mercure, mis en suspension dans l'eau et traités ensemble par un courant d'hydrogène sulfuré pour éliminer les oxydes métalliques, donnent une solution qu'on filtre et concentre par évaporation. La *xanthine* se dépose la première, l'*hypoxanthine* restant dans les eaux mères.

La méthode proposée par Hoppe-Seyler a été décrite avec détails (*Anal. chim. des tissus et des organes*, p. 279).

1. GLANDES SALIVAIRES.

Les glandes qui sécrètent le liquide salivaire sont de deux sortes : les unes, glandes en grappes, donnent la salive vraie; leurs éléments sont colorés par le picrocarminate; les autres, glandes muqueuses (voir p. 693), produisent le mucus salivaire plus ou moins épais.

Dans les glandes sous-maxillaires, on trouve, accolées dans les *acini*, des cellules muqueuses, volumineuses, claires, très réfringentes, avec noyau périphérique, non colorables par le picrocarmin et remplies de mucine.

Nos connaissances sur la composition chimique des glandes salivaires sont très restreintes; Stœdeler a trouvé, dans les glandes parotides et sous-maxillaires du bœuf, de la *leucine*, et dans les glandes parotides et sublinguales, des composés analogues à la *xanthine*.

Oidtmann, parmi ses nombreuses analyses de glandes diverses (1), n'en cite qu'une relative aux glandes salivaires d'un chien âgé, lesquelles renfermaient :

Eau	780,30
Matières organiques	204,56
Matières minérales	15,14
	1.000,00

(1) Oidtmann, *Die anorg. Best d. Leber. Gekrönte Preisschr.*, 1858.

2. GLANDES DE L'ESTOMAC.

Dans l'estomac, on trouve encore les deux genres de glandes, *glandes à mucus*, accumulées surtout au voisinage du pylore, et véritables *glandes à suc gastrique*, glandes en tubes avec cul-de-sac profondément enfoui dans la muqueuse. Sur la paroi extérieure du cul-de-sac se dessinent des cellules foncées, saillantes, rares, assez grosses, à contenu granuleux, acide, exempt de mucine et coloré par le picrocarminate : ce sont les *cellules à pepsine*; l'orifice du cul-de-sac est garni de cellules plus petites, à contenu clair, chargées de l'excrétion de l'acide chlorhydrique.

Le goulot évasé de chaque glande est tapissé de cellules fortement serrées les unes contre les autres, pâles, transparentes, non colorées par le carmin, et à contenu muqueux.

A cause de leur forme isolée et de leur enfouissement dans l'épaisseur de la muqueuse gastrique, on conçoit l'extrême difficulté que l'on doit rencontrer dans l'étude de leur constitution chimique intime qui reste à élucider.

3. PANCRÉAS.

Le pancréas est une volumineuse glande en grappe dont les cellules sécrétantes, prismatiques, ont un contenu granuleux vers le canal central des *acini*, tandis que la partie externe est homogène.

Le tissu pancréatique, alcalin au moment de la mort, devient acide et se putréfie avec une extrême rapidité.

Le tissu pancréatique contient, à côté de *matières albuminoïdes* solubles et du *zymogène* de Heydenhain, soluble dans l'eau et dans la glycérine, de la *leucine*, de la *tyrosine*, de la *xanthine* et de la *sarcine*, de la *guanine*, de l'*adénine*, de l'*inosite*, de l'*acide lactique* et des *acides gras volatils*, des *corps gras* et des *sels organiques*.

De tous les éléments précédents, c'est d'abord la *leucine*, puis la *tyrosine* qui prédominent dans le pancréas absolument frais. Scherer (1) a extrait, de 10^{kg} de pancréas de bœuf, 180^{gr} de leucine, soit 1,77 p. 100 de tissu frais ou 7,37 p. 100 de tissu sec.

Le même auteur a retiré, de ses 10^{kg} de pancréas, 1^{gr},238 de *guanine* et 1^{gr},681 de *xanthine*, correspondant respectivement à 0,0122 et 0,0166 p. 100 de tissu frais. La proportion du dernier corps ne s'élevant qu'à 0,0026 p. 100 dans le tissu musculaire, il en résulte que le pancréas constitue une matière première plus propre à l'extraction de ce composé que la chair.

En partant du tissu pancréatique, Kossel (2) a trouvé que, de toutes les glandes, c'est le pancréas qui contient le plus d'*adénine*; il a donné un procédé d'extraction de cette base.

(1) Scherer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXII, p. 257.
(2) Kossel, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. X, 1886.

Bœdecker, à l'encontre de Scherer qui n'a obtenu qu'un résultat négatif, a réussi à extraire de l'*inosite* du pancréas, et en a même trouvé de fortes proportions chez le bœuf.

Neukomm a constaté la présence d'une petite quantité de *glucose* dans le pancréas d'un diabétique.

On doit à Gorup-Besanez (1) la découverte de l'*acide lactique* et de la *butalanine* dans la glande du bœuf.

Oidtmann (2), parmi ses nombreuses analyses de glandes d'animaux, a obtenu, pour le pancréas, les résultats suivants :

Analyse du tissu pancréatique (Oidtmann).

ORIGINE DE L'ORGANE	1.000 PARTIES CONTIENNENT		
	eau	matières organiques	sels minéraux
Vieille femme	745,33	245,17	9,50
Enfant de 15 jours	759,00	237,30	3,70
Chien âgé	490,43	498,80	10,77
Jeune chien	772,10	224,22	3,68

La grande ressemblance qui existe dans la constitution histologique des glandes salivaires et de la glande pancréatique, est complétée par la formation de *calculs* dans les canaux excréteurs des deux variétés d'organes.

Dans une concrétion du canal de Wirsung, Lehmann a trouvé une matière albuminoïde coagulée, un peu de carbonate et de phosphate de chaux.

O. Henry a analysé un autre calcul formé, pour les deux tiers, de phosphate de chaux, l'autre tiers étant un mélange de carbonate de chaux et d'une matière organique azotée renfermant des traces de sels solubles.

Voici d'ailleurs les résultats numériques obtenus par l'auteur, et ceux que Golding-Bird rapporte de l'analyse d'une autre concrétion pancréatique :

Analyses de calculs du pancréas, pour 100 parties.

ÉLÉMENTS	I	II
Phosphate de chaux	66	80
Carbonate de chaux	16	3
Matière animale	16	7
Sels solubles	traces	»
	—	—
	(O. Henry)	(Golding-Bird)

(1) Gorup-Besanez, *Chim. physiol.*, trad. franç., t. II, p. 225 et 227.
(2) Oidtmann, *loc. cit.*

Diabète pancréatique. — L'extirpation du pancréas, chez les animaux, produit la glucosurie et l'azoturie (v. Mering et Minkowski) (1).

Le sucre apparaît dans l'urine peu de temps après l'opération, et s'y montre constamment jusqu'à la mort de l'animal; la proportion de sucre a oscillé entre 5 et 13 p. 100 dans l'urine, entre 0,3 et 0,46 p. 100 dans le sang. En même temps, le glycogène disparaît complètement des divers organes.

L'apparition du diabète sucré après l'ablation totale du pancréas, observé toute d'abord par V. Méring et Minkowski, a été confirmée par Lépine, Hédon, Réali et de Renzi, Thiroloix, Arthaud et Butte, etc.

Lépine (2) attribue le diabète pancréatique à la disparition du sang, d'une quantité suffisante de *ferment glycolytique*, ferment provenant du pancréas et provoquant la destruction complète du sucre dans l'économie; l'ablation du pancréas supprime le ferment, d'où glucosurie.

Le ferment produit dans la glande pancréatique serait résorbé, à l'état normal, d'une manière plus ou moins continue, et, pour une grande partie, par la voie des lymphatiques.

L'auteur appuie ses dires sur les expériences suivantes :

1° Le sang d'un chien sain, abandonné à lui-même, perd, dans le même temps, beaucoup plus de sucre que celui d'un chien rendu diabétique par ablation du pancréas, toutes choses étant égales d'ailleurs (Lépine et Barral) (3).

2° On pratique l'ablation du pancréas sur un chien vigoureux qu'on laisse inanitié jusqu'à la mort. Pendant les vingt premières heures qui suivent l'opération, il se produit un diabète intense et à marche progressive; vingt-deux heures après l'opération, on injecte dans les veines de l'animal 18 centimètres cubes de lymphe opalescente extraite, par une fistule, du canal thoracique d'un chien qui a bu du lait.

Une heure après l'injection, on observe une diminution énorme du sucre urinaire; et le surlendemain de l'ablation, la glycosurie est redevenue intense (Lépine).

3° Le titre d'une solution aqueuse de glucose à 1 p. 100, maintenue à la température de 38°, diminue sensiblement en quelques heures si l'on y ajoute du chyle recueilli dans le canal thoracique d'un chien en pleine digestion (Lépine et Barral).

Le chyle paraît donc contenir un principe destructeur de la glucose; et il semble que ce principe soit un ferment, parce que l'injection d'une solution de diastase du malt dans les veines d'un chien rendu diabétique amène une notable diminution de la glucosurie.

La totalité de ferment pancréatique est-elle résorbée par les lymphatiques? Cela est peu probable; car un chien porteur d'une fistule du canal thoracique peut perdre tout son chyle par cette fistule, pendant plusieurs heures, sans devenir diabétique.

(1) V. Mering et Minkowski, *Centralbl. f. klin. Med.*, t. X, p. 393, 1889.

(2) Lépine, *Sur la présence, dans le sang, d'un ferment glycolytique provenant du pancréas, Lyon médical*, 1890, *passim*, et *sur la présence normale, dans le chyle, d'un ferment destructeur du sucre, Compt. rend.*, avril 1890.

(3) Lépine et Barral, *Compt. rend.*, 23 juin 1890.

Hédon (1) a pratiqué l'extirpation du pancréas sur vingt-deux animaux qui tous devinrent diabétiques dès le lendemain ou le surlendemain. La quantité de sucre urinaire est, en général, de 50 p. 1000; les animaux montrent, en outre, de la polydipsie, de la polyphagie et de la faiblesse musculaire. La mort survient dans le marasme, après vingt ou trente jours. L'ablation du pancréas doit être absolument complète, pour donner les résultats précédents.

Réali et de Renzi (2), de Naples, ont fait des expériences multiples dont ils ont tiré les conclusions suivantes :

1° Le diabète expérimental peut être produit par l'ablation de divers organes qui sont, par ordre d'importance : le pancréas, le duodénum, les glandes salivaires. Il faut donc ajouter au *diabète pancréatique* expérimental de V. Méring et Minkowski, le *diabète intestinal* et le *diabète salivaire*.

2° La glucosurie consécutive à l'extirpation totale du pancréas, chez les animaux, ne survient que dans 75 p. 100 des cas.

3° Il est probable que l'économie contient en proportions variables, un ferment glycolytique destructeur du sucre, dans les divers organes.

Lannois (3) a observé ensuite que l'injection de pilocarpine diminue la glycosurie, probablement en suractivant les fonctions des glandes salivaires et du pancréas.

Arthaud et Butte (4), ont entrepris une série de recherches pour essayer de déterminer la cause exacte du diabète consécutif à l'ablation du pancréas. Les auteurs ont examiné tout d'abord deux hypothèses que l'on peut invoquer pour expliquer cette hyperglycémie.

La première de ces hypothèses suppose que la diastase saccharifiante du pancréas existe primitivement dans le sang et s'élimine normalement par le pancréas; une fois la glande enlevée, il n'y a plus élimination du ferment qui, retenu dès lors dans l'organisme, active la transformation de la réserve de glycogène.

Pour contrôler cette hypothèse, les auteurs font, à des animaux, des injections croissantes soit de diastase végétale, soit de macération de pancréas; n'observant jamais de glucosurie consécutive, ils en concluent que l'on doit rejeter l'idée de l'accumulation, dans l'organisme, d'une diastase productrice de glucose.

La seconde hypothèse, proposée par Lépine, suppose que le pancréas cède au sang un ferment destiné à la destruction du sucre dans l'économie; elle se trouve contredite par l'absence de glucosurie qu'ont observé Arthaud et Butte chez un chien auquel ils avaient ligaturé la presque totalité des veines émanant du pancréas. Le ferment de Lépine n'existerait donc pas.

Arthaud et Butte ont vu, dans leurs recherches antérieures, que toute glucosurie est accompagnée de la dilatation du réseau artériel hépatique; ils se sont demandé si la suppression d'une circulation collatérale importante, telle que celle du pancréas, ne pourrait déterminer une suractivité de la circulation du

(1) Hédon, *Société de biologie*, 25 octobre 1890.

(2) Réali et de Renzi, 10e *Congrès international des Sc. médic.*, Berlin, 1890.

(3) Voir Lépine, *loc. cit.*

(4) Arthaud et Butte, *Rech. sur le déterminisme du diab. pancréat. expérimental*, *Soc. de biol.*, 1er février 1890.

foie, telle que le diabète en devint la conséquence. En conséquence, les auteurs ont lié, chez un chien, toutes les branches du tronc cœliaque, sauf la branche terminale de l'artère hépatique, et constaté nettement l'apparition du sucre dans l'urine de l'animal qui est mort trois mois après l'opération; l'autopsie n'a révélé aucune altération macroscopique du pancréas, qui s'est trouvé probablement irrigué par une circulation collatérale.

Arthaud et Butte prêtent à ces faits une certaine importance, mais non telle cependant qu'elle puisse fixer le déterminisme du diabète pancréatique expérimental.

Hédon (1) a vu l'extirpation du pancréas suivie d'une dénutrition considérable, dont les symptômes principaux sont la glucosurie et l'azoturie.

La glucosurie apparaît *toujours* fatalement, mais peut être intermittente et cesser pendant de longues périodes; l'azoturie devient alors le phénomène prédominant, comme cela se produit quand on injecte de la paraffine dans les canaux de la glande, pour en provoquer la sclérose.

Thiroloix (2) a repris les expériences de Hédon, mais sous une autre forme : il opère l'ablation du pancréas en deux fois; la première, il enlève la portion verticale du pancréas; l'opération est suivie d'un diabète azoturique avec dénutrition profonde, auquel succède un retour à la santé parfaite.

La seconde fois, on extirpe presque totalement la glande; il se produit un diabète maigre, avec glucosurie intermittente et sans cesse en progrès continu.

Lancereaux en conclut que la destruction totale, sur place, du pancréas, n'amène pas le diabète, tandis que la section, l'ablation de la glande normale, où sa suppression fonctionnelle le produit toujours. Et comme, d'après Semmola (3), Boccardi, de Naples, a provoqué des lésions nerveuses ascendantes gagnant les centres nerveux, à la suite de l'extirpation du pancréas, ce qui permettrait peut-être d'établir une relation entre le diabète nerveux et le diabète pancréatique, Lancereaux et Thiroloix se proposent de rechercher expérimentalement si le diabète maigre est le résultat de l'abolition d'une fonction méconnue du pancréas, ou s'il provient simplement du traumatisme de l'opération, ce qui en ferait un diabète nerveux d'origine réflexe.

Ajoutons encore, pour achever d'établir l'état actuel de la science sur cette question si intéressante du diabète pancréatique, que, à la suite de nouvelles et nombreuses expériences, Lépine et Barral (4), ont établi que :

1° La ligature du canal de Wirsung est suivie d'une augmentation notable et simultanée du pouvoir glycolytique du sang et de son pouvoir saccharifiant;

2° Même augmentation après la section des nerfs du pancréas, et la ligature de l'artère principale du pancréas (par compression des vaso-moteurs de l'artère);

3° L'électrisation du bout inférieur des nerfs pancréatiques produit, en peu de temps, le diabète sucré.

(1) Hédon, *Soc. de biol.*, 25 avril 1891.

(2) Expér. de Thiroloix, présentées par Lancereaux, *Acad. de médec.*, septembre 1891.

(3) Semmola, *Acad. de médec.*, Paris, septembre 1891.

(4) Lépine et Barral, *sur quelques variations du pouvoir glycolitique du sang et sur un nouveau mode de production du diabète*, *Compt. rend.*, 23 novembre 1891.

Enfin, tout récemment, Lancereaux (1) a observé que l'extirpation du pancréas, faite en deux fois avec greffe de la moitié extirpée sous la peau du ventre, ne provoque plus le diabète sucré, bien que le suc pancréatique ne s'écoule plus dans l'intestin, mais exerce directement son action sur le sang pendant l'existence de l'animal qui se prolonge au moins quelque temps après l'opération.

(1) Lancereaux, *Acad. des sciences*, 8 août 1892.

4. FOIE.

I. CONSTITUTION DU PARENCHYME HÉPATIQUE.

Le foie est l'organe glandulaire le plus volumineux du corps; il n'existe que chez les vertébrés.

Il est enveloppé d'une séreuse de la face interne, de laquelle partent, au niveau du hile, des prolongements lamelleux de tissu conjonctif qui divisent la substance de l'organe en *lobules*. Ces lobules, très serrés chez l'homme, apparaissent, à la surface d'une déchirure du foie, sous la forme de grains visibles à l'œil nu, de 1 millimètre de diamètre, et séparés par des sillons.

Chaque lobule hépatique est enveloppé dans un réseau superficiel de branches veineuses terminales de la veine-porte, qui se ramifient dans l'intérieur en un système capillaire dont les extrémités communiquent, vers le centre du lobule, avec les branches originelles des veines hépatiques. Les interstices que laissent libres les mailles de ce réseau capillaire sont remplies par les cellules hépatiques.

Des lobules, partent également les dernières ramifications des canaux biliaires qui y pénètrent et s'y distribuent en un réseau spécial, suivant les uns, ou se terminent en culs-de-sac enfoncés au milieu des cellules hépatiques, suivant les autres. Ce double système vasculaire, vaisseaux sanguins et canaux biliaires, correspond à deux fonctions physiologiques différentes : la *production du glycogène* d'une part, l'*élaboration de la bile* de l'autre.

Les cellules hépatiques sont polygonales et pourvues d'une membrane d'enveloppe extrêmement mince (Kayser); elles contiennent un protoplasma granuleux avec un ou deux noyaux et souvent des granulations pigmentaires. Les granulations du protoplasma sont constituées par du glycogène amorphe, que l'iode colore en acajou et qui est accumulé autour du noyau, et par de la graisse.

II. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES GÉNÉRALES DU FOIE.

La *réaction* du tissu du foie frais est nettement alcaline; après la mort, l'alcalinité disparaît d'autant plus vite que la température ambiante est plus voisine

de 37 à 40°, et fait place à une réaction acide, en même temps que le tissu devient plus ferme, par suite de la coagulation d'une matière albuminoïde spéciale (Plosz).

Les cellules hépatiques fraîches, soumises au traitement de Kühne pour l'obtention du plasma musculaire, donnent quelques gouttes d'un liquide opalescent, à réaction alcaline, qui constitue un véritable *plasma du foie*, et dont se sépare spontanément, à la température de 45°, une matière albuminoïde analogue et peut-être identique à la myosine ; il reste en solution de la sérine et une caséine précipitable par les acides, de la nucléine, du glycogène et de la glucose.

L'*extrait aqueux* du foie de cadavre est acide ; abandonné à lui-même, il devient opalin et prend une teinte verdâtre qui part de la superficie et qui provient de l'oxydation, à l'air, de la bilirubine qui se transforme en biliverdine (Bibra).

Le *foie frais, lavé* par injection d'eau salée très étendue dans les vaisseaux, cède au dissolvant la glucose, un peu d'albumine soluble et de glycogène des éléments cellulaires, le sang, la bile et la lymphe ; l'organe décoloré et devenu gris terreux, divisé en menus fragments et mis en digestion dans une solution de chlorure de sodium à 7-10 p. 100, donne un liquide qui renferme, outre la substance spontanément coagulable analogue à la myosine, une autre matière albuminoïde du groupe des *nucléoalbumines*, coagulable à 70°, et susceptible de se dédoubler, par la digestion pepsique artificielle, en peptone soluble et en un résidu fin, pulvérulent, riche en soufre et en phosphore et, présentant les caractères de la nucléine.

Les cellules hépatiques gardent leur forme au contact de l'acide acétique étendu ou même à 20 p. 100; mais leurs noyaux deviennent beaucoup plus apparents et sont colorés en rouge par addition de safranine.

La *digestion artificielle* des cellules du foie ne laisse, comme résidu insoluble que de petits noyaux de *nucléine* (Plosz) (1). Le foie est donc un aliment digestible et assimilable.

III. PRINCIPES CONSTITUANTS DU FOIE.

La trame conjonctive de la glande hépatique contient de la *matière collagène*.

Les cellules du foie paraissent renfermer plusieurs *matières albuminoïdes*, dont l'une se coagule après la mort et donne au tissu une consistance plus grande que pendant la vie. Cette variété d'albumine spontanément coagulable a été isolée par Plosz (2), qui a suivi la méthode de Kühne pour la préparation de la myosine musculaire. A côté d'elle, se trouvent une albumine soluble dans le sel marin et coagulable à 45°, de la sérine et de l'albuminate alcalin.

(1) Plosz, *Med. chem. Unters., v. H.-S.*, t. IV, p. 588.
(2) Plosz, *Arch. f. Physiol.*, t. VII, p. 371, 1873.

Les granulations protoplasmiques des cellules hépatiques sont formées, les unes de *glycogène amorphe*, concrété et colorable par l'iode (Cl. Bernard), les autres de *globules gras*. A côté de la matière glycogène solide, il doit s'en trouver certainement de dissoute dans les liquides cellulaires.

Le glycogène du foie ne paraît pas absolument identique à celui des muscles; le premier est coloré en rouge brunâtre par l'iode et donne une solution aqueuse opalescente, tandis que le glycogène musculaire donne une solution moins opaline et se colore par l'iode en rouge un peu violacé.

Les *matières grasses* contenues dans le foie, mélange d'oléine, de palmitine et de stéarine, sont sujettes à de grandes variations quantitatives, comme la matière glycogène. A côté d'elles, on trouve un peu de *cholestérine*.

Le foie contient un *ferment soluble* que l'on peut en extraire par macération dans la glycérine du tissu lavé à l'eau, et qui transforme l'amidon et le glycogène en maltose et dextrine. On y trouve encore du *sucre réducteur* (glucose ou maltose), de la *nucléine*, des *sels* et des *pigments biliaires*.

Comme produits de désassimilation, le parenchyme hépatique renferme de l'*urée*, de la *xanthine* et de l'*hypoxanthine*, de la *cystine*, de la *guanine*, de l'*inosite* (*scyllite* du foie du requin et des poissons cartilagineux, Frerichs et Stœdeler) (1), de l'*acide urique* surtout chez les oiseaux, de la *leucine* et de la *tyrosine* souvent en abondance (foies pourris, empoisonnement par le phosphore, atrophie aiguë jaune du foie), de la *jécorine* (Drechsel) (2), de l'acide *sarcolactique* qui n'est peut-être qu'un produit d'altération *post mortem*, enfin des *matières minérales*, parmi lesquelles prédomine le phosphate de potassium.

D'après Gorup-Besanez (3), le foie frais et normal ne renfermerait jamais de tyrosine; et Meissner n'a trouvé que de la leucine, en forte proportion il est vrai, mais sans tyrosine, dans le foie de poules soumises à un régime azoté très riche.

Il doit exister, entre la nucléine, la xanthine, l'hypoxanthine et la guanine du foie, des relations analogues à celles qui ont été mises en évidence dans l'étude du tissu musculaire.

Bases du foie.

On a trouvé, dans le foie, des bases alcaloïdiques. Ce sont la *neuridine* $C^5H^{14}Az^2$ et la *saprine* $C^5H^{14}Az$, découvertes par Brieger, et la β-*méthyltétraméthylèndiamine* dont Oldach (4) a fait la synthèse. Plus récemment, Grandis (5) a découvert, dans les noyaux des cellules du foie, une nouvelle base azotée cristallisable répondant à la formule $C^5H^{14}Az^2$; cette base, bien distincte de la neuridine, jouit de propriétés paralysantes sur les centres nerveux; son inventeur lui donne le nom de *gérontine*, parce qu'elle est spéciale à l'âge avancé.

(1) Frerichs et Stœdeler, *Mittheil. d. nat. Ges. in Zurich*, juli 1855.
(2) Drechsel, *Ber. d. Sachs. Ger. d. Wissensch.*, 1886.
(3) Gorup-Besanez, *Chim. physiol.*, trad. franç., t. II, p. 211.
(4) Oldach, *Bericht. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XX, p. 1654.
(5) Grandis, *Rendi compti d. R. Accad. dei Bincei*, t. VI, p. 213 et 230, 1890.

IV. ANALYSE QUANTITATIVE DU TISSU DU FOIE.

On doit à Bibra (1) et à Oidtmann (2) des analyses du foie de l'homme et des animaux. Bibra a comparé les organes provenant d'individus morts d'affections diverses, au foie d'un jeune homme (A) mort des suites d'une chute; les différences, bien faibles, ne permettent aucune conclusion. Nous citerons seulement quelques-unes des analyses des deux auteurs :

Composition du tissu hépathique (Bibra).

PRINCIPES contenus dans 1.000 parties	JEUNE HOMME (A)	BOEUF	VEAU	CHEVREUIL	PIGEON
Eau	761,7	719,2	728,0	728,6	719,7
Matières solides	233,3	280,8	272,0	271,4	280,3
Tissus insolubles	94,4	112,9	110,4	120,0	114,0
Albumine soluble	24,0	23,5	19,0	32,2	17,7
Glutine	33,7	62,5	47,2	41,7	43,4
Matières extractives	60,7	49,1	71,5	42,3	51,7
Matières grasses	25,0	32,8	23,9	35,2	53,6

Les analyses de Oidtmann paraissent, de prime abord, moins complètes que les précédentes ; elles ont cependant plus de valeur, par la précision plus grande mise à déterminer le poids des matières organiques et des sels minéraux dont Bibra ne fait même pas mention :

Analyses de foies de provenances diverses (Oidtmann).

PRINCIPES CONTENUS dans 1.000 parties	HOMME 58 ans	NOUVEAU-NÉ	VIEUX CHIEN	JEUNE CHIEN	LAPIN	ESTURGEON	CARPE
Eau	740,31	825,04	632,76	792,75	560,52	818,16	782,88
Matières organiques	248,66	165,87	359,85	198.29	431,35	169,68	203,70
Sels minéraux	11,03	9,08	7,39	8,96	8,12	12,16	13,42

L'auteur conclut, de ses résultats, que la proportion d'eau contenue dans le foie, comme d'ailleurs dans les autres glandes, est en raison inverse de l'âge du sujet et du développement de l'organisme.

Les *matières minérales* forment, en chiffres ronds, le dixième du poids du foie et présentent la composition suivante :

(1) Bibra, *Chem. Fragmente über d. Leber*, 1849.
(2) Oidtmann, *loc. cit.*

Composition des cendres du foie (Oidtmann).

ÉLÉMENTS CONSTITUANTS POUR 100 DE CENDRES	HOMME	ENFANT
Potasse	25,23	34,72
Soude	14,51	11,27
Chaux	0,20	0,07
Magnésie	3,61	0,33
Chlore	2,58	4,21
Acide phosphorique	50,18	42,75
Acide sulfurique	0,92	0,91
Silice	0,27	0,18
Oxyde de fer	2,74	5,45
Oxydes divers (Mn, Cu, Pb)	0,16	

Les cendres du foie renferment donc, ainsi que celles du muscle, le *phosphate de potassium* comme élément prédominant ; à côté se trouvent, en assez forte proportion, les *phosphates de soude* et de *chaux*, et peut-être de *fer ;* il n'y a que très peu de *chlorures alcalins* et des traces seulement de *sulfates*. Ces derniers proviennent, ainsi qu'une partie du phosphore, de la *jécorine*, substance qui contient du soufre et du phosphore et qui a été trouvée d'abord par Drechsel (1), puis par Baldi (2), dans le foie et la rate de divers animaux, dans le sang et la chair de cheval, ainsi que dans le cerveau humain.

D'après Bunge, le nouveau-né trouverait dans son foie, qui renferme de quatre à neuf fois plus de *fer* (3) que le foie du même animal adulte, une réserve métallique destinée à la production des globules rouges.

Certains des principes immédiats trouvés dans le tissu hépatique méritent une mention spéciale.

Heffter (4) a effectué de nombreux dosages de *lécithine* dans le foie absolument frais de divers animaux ; il a constaté que ce principe existe toujours dans le foie normal, dans une proportion assez constante de 2,18 p. 100 (moyenne de 12 expériences). Cette proportion paraît indépendante des variations du régime alimentaire, mais diminue sous l'influence de l'inanition.

Dans l'empoisonnement par le phosphore, la proportion de lécithine diminue de près de 50 p. 100 ; la perte est d'autant plus forte que l'individu intoxiqué est plus gras, aussi bien chez l'homme que chez les animaux ; Heffter admet que cette diminution doit être attribuée à la destruction, avec transformation en graisse, de la provision de lécithine des cellules de foie, consécutivement à un trouble apporté dans les processus chimiques normaux.

Meissner (5) a fait des déterminations d'*urée* et d'*acide urique*. Il a trouvé, chez le chien, 0gr,0196 d'urée p. 100 de foie, et, chez le lapin, 0gr,0075 du même

(1) Drechsel, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXXIII, p. 425, 1886.
(2) Baldi, *Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abtheil.*, 1887, t. supplém., p. 100.
(3) Voir Krüger : *Sur la richesse en fer du foie et de la rate aux divers âges, Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVII, p. 439-458, 1890.
(4) Heffter, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm.*, t. XXVIII, p. 97, 1890.
(5) Meissner, *Zeitsch. f. rat. Med.*, t. XXXI, p. 144, 234, 1868.

corps; à la suite d'une riche alimentation azotée, il a retiré $0^{gr},062$ d'acide urique et une autre fois $0^{gr},047$ p. 100 de foie du poulet.

Meissner (1), puis Schröder (2) ont constaté que le foie des oiseaux contient une plus forte proportion d'acide urique que le sang; ce résultat est d'accord avec l'hypothèse défendue, comme on le verra, par Minkowski (3), de la production d'une partie de cet acide dans le foie.

Almen (4) a trouvé 0,024 de *xanthine* dans le foie de bœuf.

Salomon (5) a dosé la *matière glycogène* dans le foie de deux enfants nouveaux-nés, et en a extrait de $1^{gr},2$ à 11 grammes; le foie d'un lapin lui a donné 8 grammes de glycogène. Le foie des mammifères en contient en moyenne de 1,5 à 4 p. 100, les chiffres variant beaucoup par suite des influences multiples qui viennent modifier la proportion de glycogène du foie. Voici, d'ailleurs, les résultats obtenus par Mac-Donnell :

Proportion de glycogène contenue dans le foie des animaux (Mac Donnell).

ESPÈCE ANIMALE	RAPPORT DU POIDS DU CORPS à celui du foie supposé égal à 1	QUANTITÉ DE GLYCOGÈNE pour 100 de foie
Chien	30	4,5
Chat	19	1,5
Lapin	35	3,7
Cobaye	21	1,4
Rat	26	2,5
Hérisson	27	1,5
Pigeon	44	2,5

Lambling (6) a trouvé 1,85 p. 100 de glycogène dans le lobe droit du foie d'un supplicié et 2 p. 100 dans le lobe gauche, une heure après la mort. Beaunis (7) évalue approximativement de 50 à 150 grammes la quantité de glycogène qui existe dans le foie de l'homme adulte.

Parmi les matières minérales signalées dans le foie de l'homme par Oidtmann, on a vu indiquées des traces de *métaux proprement dits, manganèse, cuivre* et *plomb* (0,16 d'oxydes divers p. 100 de cendres). Ces métaux sont introduits, comme le zinc dont on a trouvé également des traces dans le tissu hépatique, par l'alimentation, et proviennent soit des aliments eux-mêmes qui les renferment primitivement dans leurs tissus (fer, manganèse, cuivre), soit des ustensiles culinaires qui ont servi à leur préparation (cuivre, plomb, étain, zinc).

La présence de ces quantités extrêmement petites de matières métalliques que

(1) Meissner, *loc. cit.*
(2) Schröder, *Beiträge z. Physiol., Carl Ludwig, gewidmet*, 1887, p. 89-100.
(3) Minkowski, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, t. XXI, p. 41, 1886.
(4) Almen, *Viertelj. d. nat. Gesel. in Zurich*, t. VI, p. 3.
(5) Salomon, *Med. Centralbl.*, 1874, n° 47.
(6) Lambling, *Soc. de Biol.*, 1885.
(7) Beaunis, *Physiol.*, t. I, p. 118, 1888.

l'on retrouve dans le foie, alors que l'analyse la plus soignée ne permet pas de les déceler en quantité appréciable dans les autres tissus, tient à une cause physiologique toute spéciale. Les métaux étrangers introduits dans l'organisme se localisent dans le foie par suite d'une remarquable affinité pour ses éléments cellulaires, affinité que l'on peut expliquer par ce fait que leur voie d'élimination normale est la bile dans laquelle on retrouve, en fin de compte, les dernières traces des métaux, alors qu'ils sont complètement sortis de tous les autres points de l'économie.

Cette observation est vraie non seulement pour les métaux usuels, mais aussi pour les métaux toxiques tels que l'*arsenic*, l'*antimoine*, le *mercure*, etc.

V. PHENOMÈNES DE NUTRITION DANS LE FOIE.

Le foie est, de toutes nos glandes, la plus volumineuse et celle qui, avec les reins, subit la plus grande irrigation sanguine ; foie et reins, bien qu'en relation avec le système nerveux, paraissent également échapper aux influences nerveuses et ne fonctionner diversement, au contact des éléments que leur amène l'afflux sanguin, que sous l'influence d'une excitation propre à ces divers éléments. Cette considération, ajoutée au fait du passage de toute la masse sanguine destinée à la nutrition générale (foie) ou provenant de l'ensemble de nos tissus et organes et en renfermant les produits de déchets (reins), démontre l'analogie de fonction des deux systèmes glandulaires qui est, essentiellement, de maintenir constante la composition du sang.

Mais, tandis que les reins, intercalés entre la grande circulation et les conduits excréteurs de l'urine, puisent dans le sang les éléments qui résultent de la dénutrition et les rejettent hors de l'économie, le foie, placé à cheval sur le système circulatoire qui déverse dans la circulation générale les produits alimentaires assimilables provenant de la digestion intestinale, et irrigué largement par les capillaires de la veine porte, passe soigneusement en revue tous les principes qui, résorbés dans l'intestin, pénètrent dans le sang ; les produits absorbés par les chilifères, c'est-à-dire principalement les graisses, lui échappent seuls.

Aussi voyons-nous un certain nombre de corps arrêtés momentanément ou pour longtemps, ou seulement modifiés par le tissu du foie. Rappelons que de nombreuses substances toxiques, et en particulier les métaux, sont fixés par le foie ; nous verrons que, en emmagasinant les matières sucrées de la digestion, il maintient constante la richesse en glucose du sang de la grande circulation, et y déverse d'une façon continue l'aliment calorifique par excellence.

Il agit d'une autre façon sur les corps aromatiques du groupe des phénols qui proviennent de la destruction de la molécule albuminoïde, dans la digestion pancréatique ; par leur union aux sulfates alcalins sous la forme de dérivés sulfoconjugués, il fait disparaître leurs propriétés toxiques et rend leur résorption inoffensive.

Quand nous étudierons l'origine de l'urée et de l'acide urique (voir *Urine*), nous verrons que le foie est l'un des foyers de production de l'urée qui s'y forme par la déshydratation du carbonate ammonique, produit d'oxydation ultime des matières albuminoïdes [Schröder (1), Salomon (2)], et que, d'après les expériences de Minkowski (3), il semble que l'acide urique y prenne également naissance par la synthèse de l'ammoniaque avec l'acide lactique que l'on voit apparaître en grande quantité, dans l'urine, à la suite de l'extirpation du foie.

Ce fait, découvert d'abord par Marcuse chez les grenouilles, puis confirmé par Nebelthau (4), a été vérifié par Werther (5). Ce dernier a examiné l'ensemble des urines de deux séries de grenouilles, après tétanisation des muscles, les unes au nombre de 20 non privées de foie, les autres (44) sans foie; il y a dosé, à l'état de sel de zinc, l'acide lactique qu'il a reconnu identique à l'acide des muscles; voici d'ailleurs ses résultats :

Nature des grenouilles.	Urine totale.	Lactate de zinc extrait.	Acide lactique p. 100cc d'urine.
Sans foie.	291cc	0gr,3883	0,1317
Avec foie.	467cc	0gr,3379	0,0724

Les grenouilles privées de foie, bien qu'en nombre double de celui des grenouilles normales, ont donné un volume d'urine beaucoup moindre, mais renfermant une proportion presque double d'acide lactique.

Enfin, le foie donne une sécrétion spéciale, la bile, dont on a étudié le rôle dans la digestion intestinale (p. 255 et suivantes).

Comme le fait remarquer justement Bunge (6), l'ensemble de ces faits est la preuve que, dans le foie, les phénomènes de nutrition donnent lieu à des transformations chimiques multiples et complexes dont il serait aussi utile qu'intéressant de connaître les procédés; malheureusement les moyens directs nous font encore défaut, et les nombreuses analyses comparatives du sang de la veine porte et de la veine hépatique (7), faites dans le but de déterminer les modifications qu'éprouve le sang dans son passage à travers le parenchyme du foie, n'ont donné que des différences si faibles qu'elles peuvent rentrer dans les limites des erreurs possibles. Ce résultat était d'ailleurs à prévoir, d'après la comparaison de la quantité énorme de sang qui traverse le foie et du faible volume de lymphe et de bile formé dans l'organe.

En somme, pour se rendre un compte aussi exact que possible des phénomènes intimes de la nutrition du foie, on est encore obligé de recourir à une méthode indirecte et d'étudier séparément les conditions et les circonstances de la formation des divers principes qui appartiennent en propre au foie ou qui lui sont plus spéciaux.

(1) Schröder, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IV, p. 364, 1868.
(2) Salomon, *Virchow's Archiv.*, t. LXXXXVII, p. 149, 1884.
(3) Minkowski, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, t. XXI, p. 41, 1886.
(4) Nebelthau, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXV, p. 123-136.
(5) Werther, *Pflüger's Archiv.*, t. XLVI, p. 63-92.
(6) Bunge, *Chim. biol.*, p. 329, 1891.
(7) Consulter à ce sujet : Flügge, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XIII, p. 133, 1877; et Drosdoff, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. I, p. 233, 1877.

De ces principes, les uns nous sont connus, et leur histoire a été faite ailleurs, tels par exemple les éléments de la bile, sels biliaires, pigments et cholestérine, et les matières extractives azotées diverses. Nous ajouterons seulement ici quelques faits qui viennent compléter nos connaissances sur le mode de formation des éléments biliaires; puis nous ferons l'étude approfondie de la glycogénie dans le foie, et nous dirons quelques mots des matières grasses et de la jécorine que l'on trouve dans le tissu hépatique.

VI. MODE DE FORMATION DES ÉLÉMENTS BILIAIRES.

Le moyen le plus simple qui se présente naturellement à l'esprit de déterminer le siège des phénomènes chimiques qui président à la formation des éléments de la bile, consiste à extirper cet organe ou du moins à ligaturer tous les vaisseaux sanguins qui communiquent avec lui de façon à l'éliminer complètement du système circulatoire.

L'extirpation du foie a été pratiquée tout d'abord sur les grenouilles qui survivent quelques jours à cette opération ; mais les recherches chimiques faites consécutivement n'ont pas permis de découvrir le lieu de formation des *pigments biliaires*, les expérimentateurs n'ayant pas fourni, par des recherches préliminaires, la preuve que les réactions employées jouissent d'une sensibilité assez grande pour déceler de très minimes quantités d'éléments biliaires dans les organes de la grenouille (1).

L'extirpation ou la ligature du foie, impossible sur les mammifères à cause de la suppression de la circulation du système porte, peut être pratiquée sur les oiseaux chez lesquels existe une communication anastomotique qui fait communiquer la veine porte avec la veine rénale, et permet ainsi au sang qui provient du tube digestif de retourner à la circulation générale. En outre, il y a lieu de remarquer que la sécrétion urinaire qui s'arrête toujours après cette opération, chez les pigeons, persiste au contraire chez les oies, les poules et les canards (Minkowski et Naunyn) (2).

Stern (3) a opéré sur des pigeons sur lesquels il a pratiqué la ligature absolue de *tous* les vaisseaux qui aboutissent au foie et des canaux biliaires ; les animaux étaient sacrifiés dix à vingt-quatre heures après l'opération, par la section des carotides. L'auteur n'a pu réussir à déceler, par la réaction si sensible de Gmelin, la moindre trace de pigment biliaire dans aucun des organes, pas même dans le sérum, tandis que la seule ligature des canaux biliaires détermine l'apparition des matières colorantes de la bile dans l'urine après une heure et demie, et dans le sérum après cinq heures.

(1) Voir à ce sujet : Hans Stern, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XIX, p. 42-44, 1885.
(2) Minkowski et Naunyn, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXI, p. 3, 1886.
(3) H. Stern, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XIX, p. 39, 1885.

Ces expériences sont bien démonstratives de la production des matières colorantes de la bile dans le foie, puisque, après son élimination de la circulation, on ne retrouve nulle part ailleurs, dans l'organisme, les éléments biliaires auxquels cependant toute voie d'élimination est fermée.

Des recherches analogues ont été faites pour les *acides biliaires*.

Partant de ce point que le sang normal est exempt d'acides biliaires, bien qu'il semble *a priori* qu'il pourrait en contenir des traces infinitésimales provenant d'une résorption intestinale, Fleischl (1) a démontré la présence très nette des acides biliaires dans le chyle extrait du canal thoracique d'un chien auquel il avait ligaturé le canal cholédoque; ce qui prouve que les éléments de la bile, ne pouvant plus s'écouler par leur conduit normal, pénètrent dans les lymphatiques du foie et, de là, dans le canal thoracique et dans le sang. Mais, par contre, le sang reste privé d'acides biliaires quand on a procédé à la ligature simultanée du canal cholédoque et du canal thoracique, bien que l'on trouve ce dernier rempli de lymphe.

Ces résultats, confirmés par les observations de Minkowski et Naunyn (2), qui n'ont jamais trouvé d'acides biliaires dans le sang après l'élimination du foie du système circulatoire, démontrent nettement que, de même que les matières colorantes, les acides de la bile prennent naissance dans la glande hépatique.

Bien plus, le foie paraît avoir une action élective sur les pigments biliaires quand on les introduit dans le sang d'un individu sain, et quand la sécrétion de la bile s'effectue dans les conditions normales; ainsi, quand on injecte directement dans le sang d'un chien porteur d'une fistule biliaire une solution de matières colorantes biliaires, on constate que la bile qui s'écoule par la fistule s'est enrichie en pigment et que l'urine n'en contient pas la moindre trace [(Tarchanoff (3), Vossius (4).]

Cependant la production des matières colorantes biliaires peut s'effectuer, dans des conditions anormales, en dehors du foie. On a vu que l'hématoïdine des vieux foyers hémorrhagiques a été identifiée avec la bilirubine (5). Les injections de sang sous-cutanées ou intra-abdominales sont également suivies d'une transformation plus ou moins rapide de la matière colorante du sang en bilirubine [(Langhans (6), Quincke (7), Cordua (8)]; v. Recklinghausen (9) a même observé une transformation analogue dans le sang de grenouille abandonné à lui-même, hors de l'organisme, pendant un intervalle de temps variable de trois à dix jours. D'ailleurs, à la suite des injections sous-cutanées de sang, ou après

(1) Fleischl, *Ber. d. k. sächs. Jes. d. Wissensch. Math. physik.* Classe, 8 mai 1874, p. 42.
(2) Minkowski et Naunyn, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXI, p. 7, 1886.
(3) Tarchanoff, *Pflüger's Archiv.*, t. IX, p. 332, 1874.
(4) Vossius, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. II, p. 446, 1879.
(5) Voir à ce sujet : Robin, *Compt. rend.*, t. XLI, p. 506, 1855; Jaffé, *Virchow's Archiv.*, t. XXIII, p. 192, 1862; Salkowski, *H.-S.*, *Med. Chem. Unters.*, t. III, p. 1136, 1868.
(6) Langhans, *Virchow's Archiv.*, t. XLIX, p. 66, 1870.
(7) Quincke, *Virchow's Archiv.*, t. XCV, p. 125, 1884.
(8) Cordua, *Ueber d. Resorptionsmechanismus v. Blutergüssen*, Berlin, 1877.
(9) Recklinghausen, *Handb. d. allg. Pathol. d. Kreislaufes u. d. Ernahrung*, Stuttgart, 1883, p. 434.

les extravasations sanguines de nature pathologique, on trouve toujours dans l'urine des quantités anormales d'urobiline. Or, celle-ci n'est qu'un produit de transformation de la bilirubine.

On voit encore la bilirubine apparaître en nature dans les urines, lorsque l'hémoglobine s'extravase des globules sanguins; mais comme il peut arriver que l'on observe, dans ce cas, soit de l'hémoglobinurie seulement, soit encore simultanément de l'hémoglobinurie et de la bilirubinurie, rien ne prouve qu'il y ait, dans le plasma sanguin, une transformation directe de la matière colorante du sang en pigment biliaire (1). Nous devons cependant mentionner l'observation de Minkowski et Naunyn (2) qui, ayant soumis deux oies, dont l'une privée de foie, à l'action du gaz hydrogène arsénié, virent la biliverdine apparaître au bout d'une demi-heure et persister en quantité notable pendant deux jours dans l'urine de l'oie non opérée, tandis que, chez l'oie sans foie, la biliverdine qui se montra au début, dans l'urine, disparut une demi-heure après l'intoxication, remplacée par de l'hémoglobine; à ce moment, le sang ne renfermait pas non plus trace de pigment biliaire; il semble donc qu'on soit autorisé à conclure que, dans l'intoxication par l'hydrogène arsénié, la matière colorante biliaire qui apparaît dans l'urine provient du foie.

Nous clorons enfin la liste des faits nombreux déjà mentionnés qui tendent à prouver que le pigment biliaire, bilirubine, dérive de la matière colorante du sang, l'hématine, par les suivants.

La bile ne contient de pigment qu'autant que les animaux dont elle provient, chez les vertébrés, possèdent de l'hémoglobine dans le sang; on n'a pu encore en découvrir chez les invertébrés. Ainsi l'*amphioxus*, qui appartient aux vertébrés, est dépourvu de globules rouges; son foie ne révèle aucune matière colorante (Hoppe-Seyler) (3).

Les cellules du foie lavé par injection aqueuse et privé de tous éléments solubles et en particulier du glycogène, n'ont pas d'action sur une solution aqueuse de cristaux d'hémoglobine; le mélange, additionné d'une solution étendue de glycogène, perd, en deux ou trois jours, les propriétés spectroscopiques de l'hémoglobine et, de rouge, vire au brun clair; la glucose agit comme le glycogène, mais plus lentement, et paraît se transformer en même temps en glycogène, tandis que les cellules du foie paraissent s'enrichir en sels biliaires; ces expériences dues à Anthen (4) et confirmées par Kallmeyer (5), mettent en relief l'action décomposante des cellules du foie sur le pigment sanguin, mais méritent d'être vérifiées et poursuivies pour démontrer le rôle que jouent le glycogène et, peut-être, les acides biliaires dans cette destruction.

J. Klein (6), poursuivant les recherches précédentes, a observé que l'albumine

(1) Consulter à ce sujet : Stadelmann, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XV, p. 337, 1882.

(2) Minkowski et Naunyn, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXI, p. 7, 1886.

(3) Hoppe-Seyler, *Pflüger's Archiv.*, t. XIV, p. 399, 1877.

(4) Anthen, *Ueber die Wirkung der Leberzelle auf das Hemoglobin*, Dissert. inaug., Dorpat, 1889.

(5) Kallmeyer, *Ueber die Entstehung der Gallensäuren und die Betheiligung der Leberzellen*, Dissert. inaug., Dorpat, 1889.

(6) J. Klein, *Ein Beitrag zur Function der Leberzellen*, Inaug. Dissert., Dorpat, 1890.

d'œuf contribue, comme l'hémoglobine, à la production des acides biliaires à laquelle concourent également la glucose et le glycogène, la première plus énergiquement que ce dernier. Les graisses et les savons ne peuvent pas remplacer les hydrocarbonés (Hoffmann) (1).

GLYCOGÉNIE DU FOIE (2).

VII. EXTRACTION DU GLYCOGÈNE DU FOIE.

Le glycogène obtenu par la méthode primitive de Cl. Bernard, qui consiste essentiellement dans la précipitation par l'alcool du décocté du foie, est très impur et souillé de quantités plus ou moins fortes de matières albuminoïdes.

Brücke (3) a montré que l'on peut précipiter complètement les matières azotées par l'iodure double de mercure et de potassium, et appliqué cette propriété à l'extraction et au dosage du glycogène dans le foie (voir *Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme*, p. 281).

Panormow (4) a soumis à un contrôle rigoureux les diverses méthodes indiquées pour l'extraction et le dosage du glycogène dans le foie; les résultats qu'il a obtenus l'ont conduit à proposer, comme le plus exact, le procédé suivant :

Une quantité déterminée de glande hépatique, réduite en très menus fragments, est chauffée pendant environ quarante-cinq minutes dans une capsule de porcelaine avec de la potasse à 6 p. 100 (qui dissout tout le glycogène), à feu nu, en évitant l'ébullition et remplaçant l'eau évaporée. On refroidit rapidement la capsule au contact de la glace pilée, et on y introduit de l'acide chlorhydrique jusqu'à réaction faiblement acide; puis on traite le liquide jusqu'à consistance épaisse, par addition successive d'hydrogène sulfuré et d'iodhydrargyrate potassique. Le précipité, recueilli sur un filtre, est épuisé dix ou quinze fois dans

(1) Hoffmann, *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 278, 1890.

(2) Consulter Cl. Bernard, *Leçons faites au Collège de France*, 1854, t. I, p. 241, 393; 1855, t. II, p. 145; 1857, t. IV, p. 444; t. VII, p. 125; *Compt. rend.*, t. XLI, 1855, t. XLIV, p. 1330; t. XLVIII, p. 77, 673, 884, mai et sept. 1877; *Ann. de Chim. et Phys.*, t. XI, 1877. Consulter aussi à cet égard : Schiff, *Unt. über die Zuckerbildung in d. Leber*, Würzburg, 1859, p. 30; Valentin, *Moleschott's Unters. z. Naturlehre*, etc., t. III, p. 223, 1857; Aeby, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, t. III, p. 184, 1875; Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XIV, p. 118, 1878.

(3) Brücke, *Zeitsch. f. anal. Chem.*, t. X, p. 500.

(4) Panormow, *Gazeta lekarska*, 1887, n° 12-19 (polonais), et *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 304-307, 1887.

une capsule de porcelaine par une solution étendue du réactif iodomercurique et passé chaque fois sur filtre aussi longtemps que le filtratum donne un précipité par l'alcool. Les liquides filtrés réunis sont faiblement alcalinisés par l'ammoniaque, puis additionnés de deux fois leur volume d'alcool à 96°,5. Il se forme un précipité de glycogène qu'on lave d'abord à l'alcool à 60°, puis à l'alcool absolu. Pour arriver à purifier le glycogène qui contient encore un corps verdâtre, de nature azotée, et sur lequel le réactif de Brücke reste sans action, on précipite à plusieurs reprises sa solution aqueuse par de l'alcool acidulé par l'acide acétique, lave le précipité à l'alcool absolu, puis à l'éther, le dessèche entre 110° et 115° et le pèse. Le produit obtenu contient au maximum 1,8 p. 100 de cendres.

VIII. PRÉSENCE DU GLYCOGÈNE DANS LE FOIE.

Malgré sa dissémination dans la plupart des éléments cellulaires de l'organisme animal, c'est dans le foie et dans le tissu musculaire qu'est le siège principal de la production de la matière glycogène ou amidon animal.

La substance glycogène s'accumule dans le foie au moment de la digestion; les cellules hépatiques augmentent de volume, et se montrent pourvues d'une membrane à double contour et d'un gros noyau. Le glycogène s'amasse surtout dans les cellules qui répondent aux veines sus-hépatiques, et se localise spécialement autour du noyau, à l'état amorphe [(Rouget (1) 1859, Bock, Hoffmann (2)], et non sous forme de granulations comme le voulait Schiff (3).

La proportion de glycogène atteint son maximum quand la digestion dans l'intestin grêle est terminée, ce qui dépend de l'espèce animale considérée et du genre d'alimentation; chez des lapins inanitiés par six jours de jeûne, et auxquels on injectait les substances alimentaires dans l'estomac, Külz (4) a trouvé les nombres suivants d'heures écoulées depuis le moment de l'injection jusqu'à celui du maximum glycogénique :

Sucre de canne (25gr de sirop simple)	16 heures.
— (5gr —)	8 —
Glucose	16 —
Amidon	12 à 16 —
Lait	16 —

Le glycogène existe déjà dans le foie embryonnaire, où Hoppe-Seyler (5) l'a trouvé dès les premiers temps de la formation de l'organe. On a vu précédemment que Salomon avait pu extraire, du foie d'un fœtus mort-né, une quantité de glycogène montant jusqu'à 11 grammes.

(1) Rouget, *Compt. rend.*, 1859, p. 792, 1018; *Journ. de physiol.*, t. II, p. 83, 308.
(2) Bock et Hoffmann, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1871, p. 550.
(3) Schiff, *Compt. rend.*, 1859, t. XLVIII, p. 395.
(4) Külz, *Pflüger's Arch.*, t. XXIV, 1880 (*Glycogenbildung in der Leber*).
(5) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, t. I, p. 708.

La richesse du foie en glycogène, toutes conditions physiologiques égales d'ailleurs, est en raison inverse de l'âge de l'individu; on en trouve une plus forte proportion chez les animaux jeunes que chez les animaux adultes ou plus âgés.

L'état de faiblesse, de maladie, la fièvre, la douleur amènent une diminution du glycogène dans le foie; ceci peut expliquer pourquoi le foie des cadavres humains morts d'affections diverses en est d'ordinaire totalement exempt, et comment il se forme en abondance chez les individus robustes, gras et bien nourris.

Pendant la période d'hibernation de la marmotte (1), la proportion de glycogène contenue dans le foie ne diminue que fort peu, à mesure que se prolonge l'état d'engourdissement de l'animal. Ce fait semble bizarre, mais on observe aussi que, chez les animaux éveillés, si la privation d'aliments entraîne une diminution du glycogène, cette diminution est fort lente (2). Ainsi après douze jours de jeûne, le foie des chiens en expérience contenait encore du glycogène (Heynsius) (3), et ce n'est qu'à partir du quatorzième au vingt et unième jour que le foie des animaux inanitiés complètement n'en renferme plus (Luchsinger) (4). Dans ces conditions, la piqûre du plancher du quatrième ventricule ne provoque plus l'apparition de la glucose dans les urines (Dock) (5).

Ce n'est que vers le printemps que le glycogène a complètement disparu du foie des grenouilles qui n'ont rien mangé pendant toute la durée de l'hiver.

Les animaux à sang chaud perdent, par l'inanition, beaucoup plus vite leur glycogène que les animaux à sang froid, et d'autant plus vite qu'ils sont plus petits et qu'ils offrent une plus grande surface de refroidissement par rapport à leur volume (Luchsinger).

Les animaux dont la peau est enduite d'un vernis imperméable perdent rapidement le glycogène hépatique, par suite du refroidissement qu'ils éprouvent. Le glycogène reparaît dès qu'on réchauffe artificiellement l'animal.

De même, on peut amener, en quelques heures, la disparition du glycogène hépatique en refroidissant des lapins par des bains froids ou les plongeant dans une atmosphère à basse température [Külz (6), Bœhm et Hoffmann (7)] : ce qui prouve que le glycogène est à la fois une source de chaleur et d'énergie.

L'exercice poussé à ses dernières limites fait presque disparaître le glycogène du foie chez les chiens [(Külz (8), Luchsinger)].

Il résulte d'ailleurs des recherches de Wittisch (9), dont nous allons citer les

(1) Külz, *Pflüger's Arch.*, t. XXIX, 1880.

(2) Voir, à ce sujet : *De l'influence de l'inanition sur le glycogène du muscle et du foie*, Aldehoff, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXV, p. 137-162, 1889.

(3) Heynsius, *Physiol. Chem.* de Hoppe-Seyler, p. 709.

(4) Luchsinger, *Dissert. Zurich*, 1875, et *Pflüger's Archiv.*, t. XVIII, p. 472, 1878.

(5) Dock, *Arch. f. Physiol.*, 1872, p. 571.

(6) Külz, *Pflüger's Archiv.*, t. XXIV, p. 46, 1881.

(7) Bœhm et Hoffmann, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. VIII, p. 295, 1878.

(8) Külz, *Arch. f. exp. Pathol. u. Anat.*, t. III, p. 184.

(9) Wittisch, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1875, p. 113.

résultats, que la proportion normale de glycogène qui se trouve dans le foie est en raison inverse de l'activité motrice de l'animal considéré :

Proportion de glycogène pour 100 de foie d'animaux divers (Wittisch).

Tanche	11,7 à 11,6	Grenouille d'hiver	3,7 à 8,0
Carpe	7,6 à 8,9	Pigeons en cage	2,0 à 3,7
Sandre	4,7	Pigeons très fatigués	1,1 à 1,4
Brochet	2,5 à 6,7	Corneilles en cage	3,4
Anguille	traces	Moineau libre	1,1
Emys europæa	5,06	Rats en cage	0,4 à 0,6

D'après Konjikoff (1), l'absorption de composés arséniés, du nitrite d'amyle et du nitrobenzol, du curare et de la strychnine, d'après Demant (2), peut faire disparaître la matière glycogène presque complètement; il en est de même de la ligature du canal cholédoque; par contre, l'ingestion de l'arbutine, glucoside qui se dédouble dans l'organisme en glucose et hydroquinone (qui passe dans les urines), donne lieu à une accumulation de glycogène.

La proportion de glycogène contenue dans le foie des mammifères est au maximum de 10 p. 100, de telle sorte que, chez l'homme, la glande hépatique qui pèse 1.500gr en moyenne, en renferme 150gr au plus; et, si l'on se rappelle qu'après un repas riche en hydrocarbonés le sang de la veine porte amène au foie, en un temps relativement court, une quantité beaucoup plus considérable de produits sucrés, on est conduit à admettre qu'une notable partie du sucre provenant de la digestion traverse directement la glande pour aller se localiser, à l'état de glycogène, dans d'autres organes, de telle sorte que le sang de la grande circulation conserve sa richesse constante en glucose.

Il semble que ce soit dans les muscles que s'accumule cette nouvelle provision d'amidon animal; mais c'est toujours dans le foie que le glycogène se trouve en plus forte proportion, les muscles en contenant beaucoup moins et en quantité très variable suivant les espèces; ainsi, tandis que Bœhm (3) n'a trouvé que 1 p. 100 au maximum et souvent moins de 0,5 p. 100 de glycogène dans les muscles du chat, Aldehoff (4) en retirait de 1 à 2,4 p. 100 des muscles d'un cheval, après neuf jours de jeûne. Bœhm a observé en outre que, chez le chat, la quantité absolue de glycogène contenue dans l'ensemble des muscles est à peu près égale à celle du foie; ce résultat est très important, surtout si l'expérience venait en montrer la généralisation.

IX. FORMATION DU GLYCOGÈNE DANS LE FOIE.

La production du glycogène dans le foie s'effectue normalement, ainsi qu'on l'a vu, au moment et sous l'influence de la digestion des aliments; elle se mani-

(1) Konjikoff, *Dissert.*, *Saint-Pétersbourg*, 1876.
(2) Demant, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. X, 1886.
(3) Bœhm, *Pflüger's Archiv.*, t. XXIII, p. 51, 1880.
(4) Aldehoff, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXV, p. 162, 1888.

feste encore en dehors de toute alimentation ; il y a donc lieu d'étudier successivement les deux côtés de la question.

1° FORMATION DU GLYCOGÈNE AU DÉPENS DES ALIMENTS.

a) **Hydrocarbonés, amylacés et sucres.** — La composition chimique du glycogène le rattache directement aux matières sucrées qui résultent de la digestion des féculents, et autorise la théorie généralement admise qui veut que l'amidon animal prenne naissance, dans le foie, par un phénomène de déshydratation des sucres amenés à la glande hépatique par le sang de la veine porte. Cette action déshydratante des cellules hépatiques est analogue à celle des éléments du tube intestinal qui régénèrent les graisses que l'on trouve exclusivement dans les chylifères, alors même que l'on n'a injecté dans l'estomac qu'un mélange de glycérine et de savons alcalins.

Cl. Bernard a démontré le premier, en 1855, que l'abondance des aliments ternaires favorise la production du glycogène; l'amidon, la saccharose augmentent la richesse du foie en amidon végétal; il en est de même de la glucose, de la lévulose, de la lactose, de la galactose, de la dextrine, de l'inuline, etc., tandis que la mannite, l'inosite, la quercite, l'érythrite, les gommes (gomme arabique, Salomon) (1) sont sans influence.

Külz (2) a montré que l'injection d'hydrates de carbone soit dans l'estomac, soit dans le sang de lapins à jeun depuis six jours, déterminait l'apparition, au bout de quelques heures, d'une forte proportion de glycogène dans le foie.

La glycérine agit comme les sucres et augmente la proportion de glycogène dans le foie, chez les poules (Weiss, 1873) (3) et les lapins [Luchsinger, 1875 (4) et Salomon (5)]. Les phosphoglycérates, lactates, tartrates sont sans action (Luchsinger).

Les diverses matières sucrées énumérées précédemment agissent sur la production du glycogène de la même façon, soit qu'elles viennent de l'intestin, soit qu'on les injecte directement dans une branche de la veine porte (branche rectale); mais si l'injection se fait dans le système circulatoire général (jugulaire), la matière sucrée en excès, incomplètement utilisée dans les capillaires généraux, passe dans les urines. Il faut donc absolument, pour qu'elle aboutisse à la formation de glycogène dans le tissu hépatique, qu'elle traverse le foie et soit mise originairement au contact des cellules de la glande; mais elle ne doit pas être injectée (ou absorbée) en trop grande quantité à la fois, sans quoi une partie peut ne pas être déshydratée, passer directement dans le sang de la grande circulation, et de là dans les urines (Cl. Bernard, Schöpffer (6), Forster (7).

Voit (8) a étudié expérimentalement, sur des oies à l'engrais, le processus de

(1) Salomon, *Arch. f. pathol. Anat.*, t. LXI, p. 184.
(2) Külz, *Pflüger's Archiv.*, t. XXIV, p. 1, 19, 1881.
(3) Weiss, *Wiener Akad. Zitzungsber.*, t. LXVII, janv. 1873.
(4) Luchsinger, *loc. cit.* et *Pflüger's Arch.*, 1878.
(5) Salomon, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1874, p. 47.
(6) Schöpffer, *Dissert. Bonn.*, 1872.
(7) Forster, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XI, p. 515.
(8) Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXV, p. 543-552, 1888.

la formation du glycogène aux dépens des hydrates de carbone de l'alimentation (riz en pâtée); il a trouvé que cette transformation s'effectue, pour la plus grande partie, dans le foie.

b) **Albuminoïdes.** — On trouve du glycogène dans le foie, aussi bien chez les carnivores que chez les herbivores; il faut donc qu'il puisse se former aux dépens des matières albuminoïdes.

Cl. Bernard a démontré la présence du glycogène dans le foie d'animaux exclusivement nourris avec de la viande ou de la gélatine, et plus tard Naunyn (1), Finn (2), Wolffberg (3) et v. Mering (4) ont retiré des quantités notables de glycogène du foie d'animaux alimentés avec de la fibrine ou de l'albumine, de beaucoup supérieures à celles qui correspondraient à la gélatine et à la dextrine que renferme la viande.

Naunyn a extrait de grandes quantités de glycogène (jusqu'à 3,5 p. 100) du foie de poules exclusivement nourries de viande maigre, bouillie et pressée de façon à en éliminer presque tous les hydrates de carbone.

V. Mering a trouvé $16^{gr},3$ de glycogène dans le foie, pesant 540^{gr}, d'un chien qui, après avoir jeûné vingt et un jours, avait été exclusivement nourri, pendant quatre jours, de fibrine de sang de bœuf lavée, puis tué six heures après son dernier repas. Le foie d'un animal témoin, à peu près de taille égale, n'en contenait que $0^{gr},48$ après un jeûne de vingt et un jours.

En outre, l'addition de matières albuminoïdes au sucre, dans l'alimentation, produit une notable augmentation du glycogène (Cl. Bernard). Cette dernière observation a été vérifiée par Tscherinoff (5) qui a trouvé, chez la poule nourrie exclusivement d'orge, 6,6 p. 100 de glycogène dans le foie, et 7,7 p. 100 après une alimentation composée de riz, tandis que ce chiffre atteint 12,8 p. 100 quand le régime devient mixte et se compose de sucre de canne et de fibrine; — puis par Volffberg (6) qui a constaté, chez des poulets, une augmentation de la proportion de glycogène du foie corrélative de la quantité de matières albuminoïdes ajoutées, dans l'alimentation, à une dose constante de sucre. Voici d'ailleurs les chiffres de ce dernier :

Influence du régime azoté sur la proportion de glycogène du foie (Wollfberg).

RÉGIME QUOTIDIEN DES POULETS		GLYCOGÈNE DANS LE FOIE
600 grammes de sucre.	8 grammes d'albumine.	$0^{gr},474$
—	30 —	0 ,821
—	50 —	1 ,840

(1) Naunyn, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. III, p. 94, 1875.
(2) Finn, *Würzb. Verhandl. Gesellsch.*, nouv. série, t. II, 1 et 2, 1876.
(3) Wolffberg, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XII, p. 310, 1876.
(4) V. Mering, *Arch. f. d. gesam. Physiol.*, t. XIV, p. 282, 1877.
(5) Tscherinoff, *Sitz. d. Wien. Akad.*, t. LI, 2e part., p. 412; *Med. Centralbl.*, 1865, n° 43; *Arch. f. path. Anat.*, t. XLVII, p. 102.
(6) Wolffberg, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XII, p. 266, 1876.

Un argument qui a encore sa valeur, consiste dans la persistance du glycogène dans le foie pendant l'hibernation, et sa disparition très lente pendant l'inanition.

Il en est de même du fait d'observation que, dans la forme grave du diabète sucré, la sécrétion de glucose continue malgré une diète carnée exclusive, et que la quantité de sucre excrétée croît avec la quantité d'albumine absorbée (v. Mering) (1).

Les expériences de v. Mering (2) sur le diabète provoqué par la phloridzine, sont également en faveur de l'hypothèse de la production des hydrates de carbone, et, par suite, du glycogène par les matières albuminoïdes. La phloridzine administrée à un chien par la voie gastrique, à la dose de 1gr par kilogramme d'animal, provoque, peu d'heures après son ingestion, l'apparition de la glucose dans les urines; cette glycosurie s'arrête après deux ou trois jours, et à ce moment le glycogène a disparu complètement du foie et des muscles. L'ingestion de nouvelles quantités de phloridzine est suivie de la réapparition de grandes quantités de sucre dans l'urine, et ce sucre ne peut avoir pour origine que les matières albuminoïdes de l'alimentation.

Les matières albuminoïdes ne sont pas seules à agir efficacement sur la glycogénie du foie; d'autres substances azotées, telles que l'asparagine, le glycocolle, l'ammoniaque elle-même, interviennent aussi dans le même sens; Rohmann (3) a dosé comparativement le glycogène contenu dans le foie de deux séries de lapins, l'une recevant une alimentation déterminée et constante, à laquelle on ajoutait diverses substances azotées pour les animaux de la seconde série; voici ses résultats :

SUBSTANCE AJOUTÉE AUX ALIMENTS	QUANTITÉ DE GLYCOGÈNE POUR 100 DE FOIE	
	lapins en expérience	lapins normaux
Asparagine	5,88	1,37
Ammoniaque	5,22	2,51
Glycocolle	2,46	1,99
Lactate d'ammonium	1,92	1,86

Comment se forme le glycogène aux dépens des substances azotées? Sa production par les matières albuminoïdes se comprend jusqu'à un certain point, si l'on se reporte aux expériences de Schützenberger qui a trouvé, parmi les produits de dédoublement de l'albumine par la baryte, une *matière dextriniforme*.

L'asparagine paraît contribuer directement à la formation du glycogène du foie; car si, d'une part, elle peut, chez les oiseaux et les herbivores, remplacer

(1) V. Mering, *Zeitsch. f. prakt. Med.*, n° 40, 1876 et n° 18, 1877; Külz, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, t. VI, p. 140, 1876.

(2) V. Mering, *Verhandl. d. Congress. f. innere Medic.*, Wiesbaden, 1886, p. 185, et 1887, p. 349.

(3) Rohmann, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIX, 1886.

jusqu'à un certain point l'albumine alimentaire, on retrouve tout son azote dans l'urine à l'état d'urée (Seegen) (1).

L'influence de l'ammoniaque est bien difficile à expliquer, tandis que celle du glycocolle se conçoit bien, d'après l'équation suivante qui traduit son dédoublement en urée et en glucose, celle-ci se déshydratant ensuite :

$$\underset{\text{Glycocolle.}}{4C^2H^5AzO^2} = \underset{\text{Glucose.}}{C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Urée.}}{2CH^4Az^2O.}$$

c) **Graisses.** — Nous avons vu que la glycérine libre, ingérée, fait croître la quantité de glycogène du foie; en injections sous-cutanées, elle est, au contraire, sans influence (Luchsinger). Il n'en est plus de même de ce corps pris sous la forme de principe gras; et, malgré Salomon qui prétend avoir vu l'ingestion d'huile d'olive suivie d'une augmentation de glycogène, la plupart des expériences (2) semblent prouver que les corps gras ingérés seuls font baisser la proportion de glycogène du foie, et, par suite, n'interviennent pas dans le cas d'une alimentation mixte.

En résumé, toutes les expériences faites pour déterminer l'influence du régime sur la formation du glycogène s'accordent pour démontrer que, s'il provient surtout des aliments hydrocarbonés dont il se rapproche le plus, les matières azotées, et particulièrement les albuminoïdes, concourent également à sa production, toutes propositions que Cl. Bernard a été le premier à énoncer et à soutenir de son immense talent d'expérimentateur.

Moszeik (3) a d'ailleurs démontré récemment, en opérant sur des grenouilles dont le foie était au préalable privé de glycogène par l'inanition, que si l'alimentation exclusive en hydrocarbonés provoque une accumulation d'amidon animal beaucoup plus considérable que le régime purement albuminoïde, le régime mixte est le plus propice à la formation du glycogène dont la quantité déposée dans le foie est notablement plus grande que celle qui résulte du régime exclusivement hydrocarboné.

Nous terminerons ce qui a trait à la production du glycogène aux dépens des aliments, en citant les expériences récentes de Prausnitz (4), aussi curieuses par la démonstration de l'influence du régime hydrocarboné que par les conclusions accessoires auquel il a été conduit.

Prausnitz a déterminé, chez des poules maintenues d'abord quatre jours inanitiées pour comburer tout le glycogène préexistant, puis alimentées une dernière fois avec du sucre de canne, et enfin tuées plus ou moins longtemps après le dernier repas, les quantités de glycogène régénéré dans les divers tissus et organes; voici les résultats numériques qu'il a obtenus :

(1) Seegen, *Centralbl. f. d. Med. Wissensch.*, 1876, p. 849.
(2) Voir un résumé des travaux faits à ce sujet dans von Mering, *Pflüger's Archiv.*, t. XIV, p. 282, 1877.
(3) Moszeik, *Pflüger's Archiv.*, t. XLII, p. 556-581, 1888.
(4) Prausnitz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVI, p. 377-413, 1890.

INTERVALLE du dernier repas à la mort	SUCRE ingéré	SUCRE réellement résorbé	GLYCOGÈNE CONTENU DANS				GLYCOGÈNE TOTAL dans	
			foie	muscles	parties molles	os	le foie	le reste du corps
heures.	gr.	gr.	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	gr.	gr.
—	—	—	0,06	0,07	0,02	0,02	0,013	0,377
—	—	—	0,13	0,08	0,03	0,03	0,024	0,537
4	24,73	12,52	2,89	0,04	0,02	0,05	0,750	0,251
8	24,75	17,03	3,93	0,21	0,03	0,04	1,060	1,624
12	29,40	24,67	3,05	0,45	0,15	0,17	1,143	4,886
12	27,70	22,96	7,80	0,17	»	»	3,228	1,504
12	23,30	17,93	5,65	0,31	»	»	1,535	2,071
16	23,60	19,46	5,53	0,36	0,06	0,04	1,614	2,628
20	34,60	29,18	6,25	0,60	0,18	0,10	3,036	8,322
24	24,70	24,70	0,95	0,35	0,02	0,08	0,214	2,418
24	24,55	21,99	6,30	0,24	»	»	2,126	1,199
24	24,50	24,05	5,30	0,19	»	»	1,679	1,301
30	24,80	19,80	0,31	0,17	»	»	0,856	1,370
36	24,60	20,98	0,09	0,23	»	»	0,169	1,480
48	24,35	22,85	0,10	0,06	0,04	0,04	0,022	0,484

Des chiffres qui précèdent, l'auteur tire les conclusions suivantes : 1° tout d'abord, la production du glycogène dans l'organisme entier est en relation directe avec l'alimentation hydrocarbonée; 2° ce n'est que quand le taux du glycogène hépatique s'est élevé à un certain chiffre, qu'il commence à croître dans les autres organes; 3° au bout de huit heures, la quantité totale de glycogène, disséminée dans le reste de l'économie est beaucoup plus considérable que celle du foie; 4° après vingt heures, la quantité totale de glycogène de l'économie atteint son maximum; elle baisse ensuite d'abord rapidement, puis plus lentement, de façon que, au bout de quarante-huit heures, elle arrive à un minimum, tandis que le foie a déjà perdu presque tout son glycogène en trente-six heures; 5° le glycogène du tissu osseux croît peu à peu jusqu'à la vingtième heure où il atteint son maximum, et décroît ensuite.

2° FORMATION DU GLYCOGÈNE EN DEHORS DE L'ALIMENTATION.

Il paraît aussi difficile de nier que d'expliquer la formation du glycogène dans le foie, en l'absence de toute alimentation. Pendant l'hibernation, le glycogène continue à s'accumuler dans la glande où on le trouve au réveil de l'animal; chez les animaux éveillés et inanitiés, le glycogène du foie met un temps très long à disparaître complètement, et cette disparition s'explique par le fait que, chez l'animal éveillé et si peu actif qu'il soit, la substance est utilisée au fur et à mesure de sa formation et n'a pas le temps de s'accumuler.

D'ailleurs, Cl. Bernard a montré que, chez les oiseaux, la ligature de la veine porte diminue, mais n'empêche pas la production du glycogène dans le foie.

Dans tous les cas, il est encore impossible, actuellement, de savoir aux dépens de quels matériaux de l'organisme animal s'effectue cette production.

X. INFLUENCE D'AGENTS MÉDICAMENTEUX SUR LA PRODUCTION DU GLYCOGÈNE DANS LE FOIE.

Dufourt (1) a eu l'idée de rechercher l'influence du bicarbonate de soude, mélangé à la dose de 2 à 5gr par vingt-quatre heures dans la nourriture des chiens, sur la production du glycogène dans le foie. L'auteur sacrifiait simultanément, par section du bulbe, un animal témoin et un chien au bicarbonate, et dosait : 1° le sucre préexistant dans le foie, au moment de la mort; 2° le sucre total résultant de l'action des acides sur le tissu hépatique; par le calcul, il transformait en glycogène la différence entre les deux résultats.

Voici les résultats de l'une des quatre expériences comparatives qu'il a faites :

	Poids du foie.	Sucre préexistant.	Glycogène.
Chien au bicarbonate (6kg)	229gr	3,01	3,78
Chien témoin (même poids).	192	2,49	0,15

Les nombres obtenus par l'auteur ne donnent probablement pas la mesure exacte du sucre préexistant, mais ils concordent pour montrer l'augmentation du sucre total, chez les animaux traités par le bicarbonate.

XI. FONCTION GLYCOGÉNIQUE DU FOIE.

Nous avons déjà parlé de la glande hépatique comme organe de sécrétion de la bile; mais là ne s'arrête pas le rôle du foie. Il y joint une deuxième fonction aussi importante, mais d'un tout autre genre, celle de donner naissance, aux dépens des produits assimilables de la digestion, à une matière hydrocarbonée, le glycogène, qui s'y accumule momentanément à l'état insoluble et joue dans la nutrition un rôle important qu'il s'agit de déterminer.

C'est à notre éminent physiologiste, Cl. Bernard, que la science est redevable de la découverte de la fonction glycogénique du foie.

Dès 1843, Bernard démontrait l'existence, dans le foie, d'un sucre fermentescible dont il n'attribuait pas tout d'abord l'origine première aux produits de la digestion, le sang de la veine porte lui ayant paru exempt de la matière sucrée dont il constatait la présence dans les veines sus-hépatiques.

Il reconnaissait ensuite l'influence de l'alimentation sur la production de cette glucose, et observait que l'abstinence et la fièvre la fait baisser, tandis que l'ali-

(1) Dufourt, *Compt. rend. Soc. de Biol.*, t. XLII, p. 146-149, 1890.

mentation riche en viande, en gélatine, et surtout en sucre ou en amylacés, détermine une augmentation notable des produits sucrés dans le foie; il annonçait, en outre, que les amylacés et les sucres donnent au foie la propriété de fournir une décoction aqueuse d'apparence laiteuse, complètement différente de l'aspect du décocté obtenu avec le foie d'animaux inanitiés.

En 1855 (1), Bernard démontra la formation de la glucose dans le foie aux dépens de l'un quelconque de ses éléments constituants; un foie frais est lavé par un courant d'eau sous pression, entrant par la veine porte et sortant par les veines sus-hépatiques; l'injection est continuée jusqu'à ce que l'eau sorte incolore et complètement exempte de matières albuminoïdes et de glucose, puis le foie est abandonné à lui-même pendant vingt-quatre heures. On injecte alors de nouveau, dans le parenchyme, un peu d'eau qui sort par les veines sus-hépatiques fortement chargée de glucose.

Un peu plus tard, Hensen (2) (1856) montrait que le tissu du foie bien débarrassé de principe sucré par des lavages prolongés à l'eau, régénère de nouvelles quantités de glucose quand on le met au contact des diastases de la salive ou du pancréas.

Enfin, en 1857, Cl. Bernard (3), en France, et peu après Hensen (4), en Allemagne, découvraient presque simultanément, et indépendamment l'un de l'autre, la matière glycogène dans le foie.

L'expérience citée plus haut, de Cl. Bernard, démontre que la glucose prend naissance dans le foie sans intervention des matériaux amenés à la glande par la veine porte, et probablement aux dépens de la matière glycogène du foie; celle de Hensen fournit la preuve que cette transformation doit s'effectuer sous l'influence d'une diastase probablement spéciale au tissu hépatique et dont l'existence a, en effet, été démontrée ultérieurement.

Enfin, les recherches nombreuses faites sur les conditions de la production du glycogène, sous l'influence des aliments divers, montre qu'il constitue une réserve alimentaire qui prend naissance dans le foie au moment de l'absorption des produits de la digestion par la veine porte qui les amène et les distribue dans la glande où ils se trouvent soumis à l'élaboration spéciale des éléments cellulaires dans lesquels le glycogène s'accumule sur le terrain même de sa génèse.

Le sang de la veine porte étant pauvre en oxygène, on a émis l'hypothèse que l'activité fonctionnelle des cellules de foie peut être comparée à la vie sans air des cellules de certains ferments anaérobies.

On peut résumer la doctrine de Cl. Bernard relative au rôle physiologique de la matière glycogène qui se trouve en si grande abondance dans le foie et dans les muscles, de la manière suivante :

Le glycogène, loin d'être un principe constituant essentiel au foie, constitue une substance de passage qui s'accumule dans les tissus, au même titre, par

(1) Cl. Bernard, *Compt. rend.*, t. LXI, p. 464.

(2) Hensen, *Arch. f. pathol. Anat.*, t. IX, p. 214; t. XI, p. 395; et *Verhandl. d. Würzb. med. phys. Gesellsch.*, t. VII, p. 219.

(3) Cl. Bernard, *Gaz. méd.*, Paris, 13 juillet 1857; *Compt. rend.*, t. XLIV, p. 578.

(4) Hensen, *Arch. f. path. Anat.*, t. XI, p. 395.

exemple, que les corps gras, pour y former une réserve qui sera dispensée et détruite ultérieurement, suivant les besoins de l'économie, après sa transformation en glucose. Cette hypothèse, admise généralement par la plupart des physiologistes, paraît mise hors de doute par les dernières expériences de Chauveau et Kauffmann (1) sur le rôle de la glucose dans l'économie comme agent de la calorification et de la force.

Le glycogène peut donc être comparé à l'amidon des végétaux qui constitue, pour ces derniers, une réserve alimentaire qui s'accumule dans les graines ou les tubercules ; la seule différence, c'est que, tandis que le végétal n'utilise ses réserves amylacées qu'à certains moments de son existence (germination, par exemple), la transformation en glucose du glycogène du foie (et des muscles) est continue, et assure au sang de la circulation générale une richesse sensiblement constante en éléments sucrés, quelle que soit l'intensité des combustions dans l'organisme normal. C'est pour cela que, quelle que soit la quantité de glucose que renferme le sang de la veine porte, quantité nulle ou du moins très faible en dehors de la digestion, maximum au moment où l'absorption alimentaire atteint son minimum d'activité, l'on trouve, dans le sang des veines sus-hépatiques, une proportion de glucose sensiblement constante ; c'est pour la même raison que, à la suite d'une inanition prolongée, la matière glycogène tend à disparaître du foie (et des muscles), dont les réserves finissent par s'épuiser.

Le foie perd plus vite son glycogène que les muscles (Aldehoff) (2) ; il semble que les organes inactifs cèdent leur provision d'amidon aux organes en activité, et bien que, sous l'action des ferments, le glycogène se dédouble en dextrine et maltose, il paraît se décomposer plus profondément dans l'organisme, et se dédoubler complètement en deux molécules de glucose, au moment de son passage des tissus dans le sang, comme sous l'action de l'acide sulfurique étendu ; ce serait donc sous la forme de glucose qu'il serait transporté d'un organe à l'autre et en particulier du foie vers les muscles (Bunge) (3).

Influence de l'irrigation sanguine sur la fonction glycogénique du foie. — On a vu précédemment que la ligature de la veine porte, chez les animaux, diminue, mais n'empêche pas absolument la formation du glycogène dans le foie (Cl. Bernard), et que l'injection du sucre dans les veines ne retentit favorablement sur cette formation qu'à la condition qu'elle soit faite dans une branche de la veine porte, de façon à passer forcément à travers la glande hépatique. Ces deux faits, que nous rappelons parmi beaucoup d'autres, nous donnent la preuve que le sang qui renferme les produits d'absorption de la digestion intestinale, joue un rôle essentiel dans la glycogénie du foie.

Slosse (4) a renouvelé, mais d'une façon détournée, l'expérience de Cl. Bernard, en ligaturant toutes les artères qui intéressent les organes abdominaux, le tronc cœliaque et les deux artères mésaraïques ; il a opéré sur deux séries pareilles de lapins nourris de la même façon (pain et avoine), et dosé le glycogène du foie aussitôt après la mort, par la méthode de Külz. Voici les résultats :

(1) Chauveau et Kauffmann, *Compt. rend.*, t. CIII, 1886.
(2) Aldehoff, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXV, p. 162, 1888.
(3) Bunge, *Chim. biol.*, trad. franç., p. 339, 1891.
(4) Slosse, *Du Bois Raymond's Archiv.*, 1890, suppl. bd., p. 162-163.

	GLYCOGÈNE POUR 100 DE FOIE		DURÉE DE LA VIE
	animaux sains	animaux opérés	après l'opération
I	10,849	3,380	5 heures
II	10,190	1,578	6 —
III	6,461	0,735	11 —
Moyenne	9,160	1,898	7 heures

Le foie contient d'autant moins de glycogène que l'animal a survécu plus longtemps à l'opération, et cette perte se produit singulièrement vite.

Influence de la sécrétion biliaire sur la glycogénie du foie. — Dastre et Arthus (1) ont constaté que, chez les animaux auxquels on avait ligaturé un ou plusieurs conduits biliaires, de façon à provoquer un *ictère partiel*, et qu'on sacrifiait après une ou deux semaines, la partie ictérique du foie ne renfermait que des traces de glycogène et pas plus de sucre que les parties saines. L'élimination des produits biliaires paraît donc être une condition de la fonction glycogénique du foie.

XII. FERMENT SACCHARIFIANT DU FOIE.

La transformation continue, quoique insensible, de la matière glycogène du foie en glucose a lieu sous l'influence d'une diastase spéciale, que Cl. Bernard a retirée du tissu hépatique et à laquelle il a donné le non d'*invertine*. Les résultats de Cl. Bernard ont été confirmés par Hensen et Wittich, puis par Ebstein et Muller, mais sont contestés par Seegen et Kratschmer (2).

Tout récemment, Kauffmann (3) a démontré que la production du sucre dans le foie est bien due à un ferment soluble ; il a constaté l'action saccharifiante de la bile du chat, du porc, de la brebis, du bœuf, mais non plus du chien. Cette action de la bile est indépendante des micro-organismes, et se produit aussi bien avec le liquide extrait de la vésicule biliaire par un procédé antiseptique qu'avec la bile filtrée dans la bougie de Chamberland.

Voici le procédé employé dès l'origine, par Bernard, pour préparer l'invertine du foie : On injecte de l'eau à travers le tissu du foie pour enlever tous les éléments solubles ; le foie décoloré est broyé, et la pulpe délayée dans quatre ou cinq fois son poids de glycérine pure. On filtre après trois jours de macération ; le

(1) Dastre et Arthus, *Compt. rend. Soc. biol.*, t. XLI, p. 251, 1890.
(2) Seegen et Kratschmer, *Beitr. zür Kentniss der saccharificir. Fermenten*, *Pflüger's Arch.*, t. XIV, 1877.
(3) Kauffmann, *Compt. rend., Soc. biol.*, t. XLI, p. 600-603, 1890.

liquide glycérique renferme en dissolution le ferment qui reprend toute son activité dès qu'on ajoute de l'eau à la glycérine, et transforme l'empois d'amidon et le glycogène en dextrine et en sucre.

Si l'on veut isoler le ferment, on précipite la solution glycérique par l'alcool; le précipité est purifié par dissolution dans l'eau et reprécipitation par l'alcool.

Cl. Bernard a constaté l'identité d'action du ferment du foie et de la diastase de l'orge germé. D'après Musculus et v. Mering (1), le sucre qui résulte de l'action de l'invertine de foie est de la maltose qu'accompagne un peu de dextrine; ce n'est que plus tard, et par un dédoublement de la maltose, que l'on trouve de la glucose et de la dextrine qui sont les seuls corps observés dans le foie, après la mort, par Seegen et Kratschmer (2), puis par Bœhm et Hoffmann (3).

Panormow (4) a étudié la combinaison que forme le sucre du foie avec la phénylhydrazine, combinaison très peu soluble dans l'eau bouillante comme l'est celle de la glucose, tandis que la combinaison analogue donnée par la maltose est très soluble; l'auteur en conclut que le sucre qui prend naissance dans le foie, aux dépens du glycogène, est, non de la maltose, mais exclusivement de la glucose.

D'après Tiegel, l'invertine du foie prendrait naissance par la dissolution des globules rouges du sang.

Dans une suite de considérations sur les mutations de matière par procédés fermentatifs, dans l'organisme animal, Nasse (5) estime que la saccharification du glycogène dans le foie doit être attribuée, non pas seulement à une diastase, mais aussi au protoplasma des cellules, comme le voulait exclusivement Panormow; mais il est encore impossible, actuellement, de faire exactement la part des deux actions et de les isoler l'une de l'autre.

Cette intervention du protoplasma des cellules du foie paraît démontrée par l'action de l'antipyrine qui ralentit la saccharification du glycogène, aussi bien par son contact direct avec le foie frais qu'à la suite de son administration à l'intérieur. Cet effet de l'antipyrine appartient, sans doute, à tous les antithermiques qui diminuent les combustions internes et les décompositions des principes azotés de l'organisme (Lépine et Porteret) (6).

(1) Musculus et v. Mering, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. II, p. 403; t. IV, p. 93.
(2) Seegen et Kratschmer, *Pflüger's Archiv.*, t. XXII, p. 206-214; t. XXIV, p. 467.
(3) Bœhm et Hoffmann, *Pflüger's Archiv.*, t. XXIII, p. 205.
(4) Panormow, *Klin. Wochenbl.*, 1887, n° 27 (russe), et *Maly's Jahresb.*, t. XVII, p. 304, 1887.
(5) Nasse, *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 291, 1889.
(6) Lépine et Porteret, *Compt. rend.*, t. CVI, p. 1023, 1888.

XIII. DE LA GLUCOSE DANS LE FOIE.

Le foie absolument frais, porté rapidement à 100° pour arrêter l'action de l'invertine, renferme toujours une petite quantité de sucre réducteur, de 2 à 6 p. 1000. Cette proportion augmente pendant quelques heures après la mort, dans le foie abandonné à lui-même, en même temps que diminue la quantité de glycogène (Bœhm et Hoffmann) (1).

Cl. Bernard a trouvé, chez les chiens dont la circulation est normale, une quantité de sucre variable de 0,82 à 3,5 p. 100 ; mais il a observé que, dès que la circulation est troublée et que la glucose ne passe plus régulièrement dans les veines sus-hépatiques, cette quantité augmente notablement.

Sans remémorer les vives discussions provoquées par la formation du sucre aux dépens du glycogène du foie, nous allons résumer les recherches de Delprat (1881) (2) qui tendent à prouver que, comme l'a dit le premier Cl. Bernard et comme l'ont soutenu après lui Voit et tant d'autres, le glycogène est bien le principe générateur de la glucose qui se forme dans le foie. L'auteur dose, dans cet organe, à divers moments successifs après la mort, les quantités existant au même instant : 1° de glucose ; 2° de matière glycogène ; 3° de glucose résultant de l'hydratation de la totalité du glycogène par un acide minéral dilué ; une première série de recherches a été faite sur les lapins, une autre sur des chiens.

Variations de la glucose et du glycogène dans le foie, après la mort (Delprat).

I. EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS.

TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LA MORT	100 PARTIES DE FOIE ONT DONNÉ		
	glucose préexistante	glycogène	glucose totale
1re expérience : 3 minutes......	0,71	4,56	3,27
— 2 heures.......	1,70	3,13	4,00
— 4 heures.......	2,14	2,37	3,15
2e expérience : 2 minutes.....	0,56-0,47	3,19	2,53-2,36
— 30 minutes.....	1,31-1,12	3,12	2,39-2,25
— 1 heure.......	1,42-1,21	2,76	1,62-1,50
— 24 heures......	2,10-1,70	1,89	2,57-2,69

Ces premiers résultats démontrent que la quantité totale de glucose (glucose

(1) Bœhm et Hoffmann, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. X, 1878.
(2) Delprat, *Jahresb. f. Thierchem.*, t. XI, p. 321.

préexistante, glucose du glycogène hydraté) restant sensiblement constante, la proportion de glucose réelle augmente dans les premières heures après la mort, et cela jusqu'à l'expiration de la première journée; mais, en même temps, la matière glycogène décroît dans des proportions à peu près inverses; il est donc naturel de penser que la matière sucrée résulte de l'hydratation du glycogène au contact de l'invertine du foie.

La seconde série de recherches, faites sur les chiens, est moins démonstrative, surtout en ce qui concerne le glycogène qui ne paraît pas avoir diminué à mesure qu'augmentait le glucose.

II. EXPÉRIENCES SUR LES CHIENS.

TEMPS ÉCOULÉ depuis la mort	100 PARTIES DE FOIE ONT DONNÉ		
	glucose préexistante	glycogène	glucose totale
3 minutes	0,34-0,29	11,05	9,92-9,52
2 heures	1,009-0,757	11,90	10,11-9,58
4 heures	1,320-1,042	12,90	10,36-9,75
8 heures	1,450-1,208	12,10	10,51-9,84

Il est d'ailleurs une démonstration directe, donnée par Cl. Bernard, que la glucose du foie résulte de l'hydratation du glycogène; c'est que, au moment de la digestion, quand la résorption des matières sucrées produite dans la digestion intestinale atteint son maximum et que le sang de la veine porte en renferme une proportion notable, la quantité de glucose contenue dans le sang des veines sus-hépatiques reste constante, preuve de la localisation, dans le foie, de l'élément sucré sous la forme de glycogène; cette constance se maintient sensiblement après la période de résorption, par suite de la lente saccharification de ce glycogène, de telle sorte que le sang des veines sus-hépatiques renferme plus de glucose que celui de la veine porte (Cl. Bernard, Bleile) (1); Abeles (2) a montré, en outre, que le sang de la veine porte, en dehors de la digestion, et celui du cœur droit renferment sensiblement la même quantité de sucre, mais quantité très minime.

(1) Bleile, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1879, p. 75.
(2) Abeles, *Wiener med. Jahresb.*, 1875, t. III.

XIV. MATIÈRES GRASSES DU FOIE.

Le foie renferme des graisses dont la proportion varie dans des limites assez étendues, de 18 à 36 p. 1000 chez l'homme, de 23 à 53 p. 1000 chez divers animaux, d'après les analyses de Bibra (1).

Les graisses augmentent dans le foie en même temps que celles des autres parties de l'organisme, et cette augmentation est sous la dépendance directe de la proportion de corps gras contenus dans l'alimentation.

Frerichs a observé que, sous l'influence d'un régime gras, la graisse se dépose en grande quantité dans le foie, bien qu'elle n'y soit pas amenée par la veine porte, et atteint en huit jours un maximum, tandis qu'une alimentation insuffisante détermine une rapide disparition des corps gras emmagasinés auparavant.

Cet accroissement des graisses, après les repas, semble marcher parallèlement à la production du glycogène, sans qu'on puisse cependant faire dépendre les deux phénomènes l'un de l'autre.

Les matières grasses se déposent, comme le glycogène, dans l'intérieur des cellules hépatiques, mais sous la forme de gouttelettes que l'on peut encore trouver dans les canalicules biliaires.

Meissner (2) a observé que, à l'époque de la ponte des œufs, les poules pondeuses possèdent plus de graisse dans le foie que celles qui ne pondent pas, malgré l'uniformité du régime, et qu'en hiver, à l'époque où la ponte est suspendue, la proportion des corps gras est la même dans les deux variétés ; il en conclut à la formation dans le foie, pendant la période de la ponte, d'une réserve destinée à fournir la matière grasse du jaune de l'œuf. D'ailleurs, à l'époque de la lactation, le foie de la femme aussi bien que celui des divers animaux ruminants, chien, lapin, etc., est exceptionnellement riche en matières grasses qui gonflent les cellules hépatiques.

Quand l'alimentation devient excessive, il se produit, dans le foie, une augmentation considérable des graisses ; ainsi l'organe peut décupler de poids chez les oies gavées au maïs, par suite d'une accumulation des matières grasses qui déterminent une atrophie des cellules hépatiques et, consécutivement, une disparition de la sécrétion biliaire dans la dernière période de l'engraissement (Hoppe-Seyler).

Cette accumulation devient une véritable dégénérescence graisseuse dans certains cas d'intoxications ; on connaît le foie gras des alcooliques. Une modification analogue se montre consécutivement à l'empoisonnement par l'arsenic, l'antimoine, le phosphore ; dans tous ces cas, le tissu ne contient plus de glycogène ou très peu (3).

Dans les foies gras, la proportion de graisse peut atteindre 17 p. 100.

(1) Bibra, *Chem. Fragmente u. d. Leber*, 1849.

(2) Meissner, *Zeitsch. f. ration. Med.*, t. XXXI, p. 144, 234.

(3) Voir plus haut les observations de Heffter relatives à la dégénérescence graisseuse d'origine phosphorée, p. 666.

XV. JÉCORINE DU FOIE.

La **jécorine** est une substance azotée que Drechsel (1) a découverte dans le foie du cheval ; elle existe aussi dans la rate.

C'est une matière solide, blanche, très soluble dans l'eau et hygroscopique, soluble également dans l'éther aqueux. Elle n'est pas colorée par l'iode ; les acides chlorhydrique et nitrique la décomposent, à chaud, avec production d'acide stéarique. Elle réduit la liqueur cupro-potassique. Elle contient du soufre et du phosphore et répond, d'après Drechsel, à la formule

$$C^{105}H^{188}Az^{5}SPh^{3}O^{46}.$$

On ignore complètement son rôle physiologique.

Baldi (2) a repris l'étude de cette jécorine, qu'il a obtenue dans un état de pureté plus complet que celle de Drechsel ; il a pu l'extraire en quantité appréciable, non seulement du foie du chien et du cheval, comme Drechsel, mais aussi du foie du lapin, de la rate du bœuf, du sang et du tissu musculaire du cheval, et du cerveau humain.

Le pouvoir réducteur des produits obtenus varie avec leur origine, et l'auteur est porté à rattacher ces différences à l'existence de variétés diverses de jécorine, comme il existe plusieurs sortes de lécithine.

XVI. MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DU TISSU DU FOIE.

On vient de parler de la *dégénérescence graisseuse* du foie qui s'accompagne de la disparition de glycogène.

La matière glycogène disparaît encore du foie dans les *affections fébriles ;* c'est du moins ce qu'a constaté Manasséin (3) chez divers animaux fébricitants, et en particulier chez des chiens auxquels on avait fait des injections de purin ; dans ces cas, les poids des extraits aqueux et alcoolique diminuent, surtout le dernier.

Dans les *circonstances pathologiques* les plus *diverses*, les substances éliminées normalement par la bile peuvent s'accumuler dans le foie, comme par exemple la cholestérine, les pigments biliaires ; ou bien des principes qui n'existent pas dans la glande, ou ne s'y trouvent qu'en quantité très minime, telles que la tyrosine, la cystine, l'urée, la xanthine, la sarcine, etc., y apparaissent en proportion anormale, chaque fois que la lésion retentit directement ou indirectement sur la glande hépatique.

(1) Drechsel, *Ber. d. Sächs. Ges. d. Wiss.*, 1886, p. 44, et *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXXIII, p. 425-432.
(2) Baldi, *Du Bois Raymond's Archiv., Physiol. Abth.*, 1887, suppl. bd., p. 100-108.
(3) Manasséin, *Arch. f. path. Anat.*, t. LVI, p. 220.

Dans la *cirrhose du foie* caractérisée, au point de vue anatomo-pathologique, par l'atrophie partielle des cellules hépatiques que comprime le tissu conjonctif néoplasique, la transformation du carbonate ammonique en urée diminue corrélativement au développement de l'affection, et l'on voit augmenter la sécrétion de l'ammoniaque urinaire, aussi bien en valeur absolue que par rapport à la sécrétion de l'urée [Hallervorden (1), Stadelmann (2)]. Ainsi, tandis qu'un individu sain excrète de 0gr,4 à 0gr,9 d'ammoniaque en vingt-quatre heures, un malade atteint de cirrhose hépatique en élimine jusqu'à 2gr,5.

On a fait quelques analyses du tissu hépathique dans diverses affections pathologiques (Bibra, Frerichs, Folwarczny); sauf une augmentation à peu près constante des corps gras, les résultats obtenus ne présentent rien d'assez net, et d'ailleurs, le nombre de ces analyses est trop restreint pour permettre d'en déduire des conséquences quelconques.

L'apparition des matières colorantes de la bile dans l'*ictère* qualifié autrefois de *chimique* ou *hématogène*, et consécutif à certaines intoxications, particulièrement à l'empoisonnement par l'hydrogène arsénié ou les crésylènes-diamines (Stadelmann) (3), paraît due, non pas à une transformation dans le sang de l'hémoglobine extravasée des globules en bilirubine, ni à une lésion du foie, mais à une simple résorption de la bile dont la quantité est notablement augmentée et qui éprouve une stase par insuffisance d'écoulement; d'ailleurs les sels biliaires accompagnent les matières colorantes dans l'urine, surtout dans l'intoxication par une crésylène-diamine.

L'*atrophie aiguë* du foie et l'intoxication par le phosphore sont caractérisées, du côté de l'urine, par la sécrétion de grandes quantités d'acide lactique (Schultzen et Riess) (4) qui, d'après les théories de Minkowski, ne serait plus utilisé pour la synthèse de l'acide urique par les cellules hépatiques dégénérées.

Chez les animaux rendus *urémiques*, surtout après ligature des uretères, le foie présente, à la coupe, des cristaux microscopiques en aiguilles isolées ou groupées en étoiles; Popoff (5) qui a signalé le fait, dit que ces cristaux, constitués par de l'urée, apparaissent consécutivement à une véritable localisation de ce composé dans le foie; voici, en effet, les résultats donnés par l'analyse du foie, des muscles et du sang de chiens chez lesquels on a effectué soit la ligature des uretères, soit celle des artères rénales (Popoff) :

	URÉE POUR 100 DANS		
	le foie.	les muscles.	le sang.
Après ligature des uretères.	1,49	0,377	0,565
— des artères rénales . .	0,274	0,176	0,027

(1) Hallerworden, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, t. XII, p. 237, 1880.
(2) Stadelmann, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 526, 1883.
(3) Stadelmann, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XIV, p. 231 et 422, 1881; t. XV, p. 337, 1882; t. XVI, p. 118 et 221, 1883.
(4) Schultzen et Riess, *Ann. d. Charité Krankenhauses*, t. XV, 1869.
(5) Popoff, *Virchow's Arch.*, t. LXXXII, 1880.

Il semble qu'on puisse conclure, de ces résultats, que le foie contient toujours plus d'urée que le tissu musculaire, et celui-ci plus que le sang.

Dans le diabète sucré, la quantité de sucre augmente notablement dans le foie (Cl. Bernard, Stokvis, Kühne), tandis que la matière glycogène disparaît (Kühne) (1), (Jaffe) (2).

Rohmann (3) a pu étudier, plus récemment, les modifications éprouvées par l'urine et le tissu du foie, dans un cas d'*athrophie aiguë* de cet organe.

Il a trouvé, dans le foie, une albumine semblable aux albumoses et de la peptone, de l'acide sarcolactique (0gr,3588), un mélange d'acides gras amidés deux desquels il a pu prendre les points de volatilisation, 247° et 268° (alanine et leucine?), enfin de la tyrosine et des traces d'acides aromatiques.

Contrairement à ce qui caractérise souvent l'urine, dans les cas du même genre, l'excrétion urinaire du malade ne contenait pas de tyrosine. Röhmann explique le fait de la façon suivante : tout le temps que la proportion de tyrosine qui pénètre de l'intestin dans le sang, ou qui prend naissance ensuite d'une décomposition anormale des tissus dans l'organisme, reste dans les limites de l'action destructive des organes qui ont pour fonction de la transformer (peut-être le foie), elle est complètement décomposée dans le corps; mais que la proportion de tyrosine résultant de cette décomposition des tissus vienne à augmenter, elle passe dès lors dans l'urine.

Si, dans ce cas d'atrophie aiguë du foie, l'on a pu trouver de la tyrosine dans la glande seulement, tandis que les urines renfermaient une quantité anormale d'acides aromatiques oxygénés, n'est-ce pas là encore une preuve que le foie jouit de la propriété de transformer la tyrosine en acides oxygénés qui sont entraînés par le courant sanguin à mesure qu'ils prennent naissance?

On a voulu rattacher le *diabète sucré* à une perturbation apportée dans la fonction glycogénique de foie; celui-ci ne pouvant plus transformer les sucres de la résorption alimentaire en glycogène, laisserait passer directement dans la grande circulation tout le sucre du sang de la veine porte, d'où une rupture complète d'équilibre dans la dispensation habituelle de la glucose par le foie, et l'apparition de l'excès dans les urines.

Cette théorie soulève de nombreuses objections : tout d'abord, si le foie ne transformait plus la glucose en amidon animal, la quantité de sucre contenue dans le sang des diabétiques devrait être tantôt au dessus, tantôt au-dessous de la moyenne normale; or, toujours on constate une augmentation notable du sucre dans le sang des glucosuriques.

D'autre part, Külz (4) a pu retirer de 10 à 15gr de glycogène du foie d'un diabétique qui avait été mis au régime carné exclusif, longtemps avant sa mort ; l'autopsie n'ayant eu lieu que douze heures après la mort, une partie du glycogène préexistant s'était certainement transformée en sucre.

(1) Kühne, *Virchow's Archiv.*, t. XXXII, p. 543, 1865.
(2) Jaffe, *Virchow's Archiv.*, t. XXXVI, p. 20, 1866.
(3) Röhmann, *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1888, nos 43 et 44.
(4) Külz, *Pflüger's Archiv.*, t. XIII, p. 267, 1876.

V. Mering (1) trouva du glycogène dans le foie de deux diabétiques, sur quatre qu'il eut à examiner; Abeles (2) obtint encore un résultat positif deux fois sur cinq.

Enfin Frerichs (3) a décrit les recherches absolument démonstratives faites dans son service par le professeur Ehrlich, et cette fois sur le foie de diabétiques vivants auxquels on enlevait, par une ponction exploratrice, un morceau de foie vermiculaire que l'on durcissait immédiatement dans l'alcool fort et dans lequel on recherchait la présence du glycogène au microscope. Sur trois malades, le foie de l'un contenait du glycogène en abondance; le second en était complètement dépourvu; enfin, le foie du troisième patient en renfermait une quantité faible.

Frerichs (4) a d'ailleurs observé que, dans tous les cas d'intoxication par le phosphore, les cellules du foie en état avancé de dégénérescence graisseuse ne renferment pas trace de glycogène ni de glucose; et l'urine est cependant exempte de sucre.

On ne peut donc chercher la cause unique de diabète dans un trouble de la fonction glycogénique du foie.

5. GLANDES MUCIPARES.

Le liquide muqueux et filant qui lubréfie la surface des muqueuses (bouche, vessie, etc.) et se mêle aux liquides de sécrétion digestive proprement dite dans toute l'étendue du tube digestif, et dont la quantité, faible à l'état normal, augmente considérablement à l'état pathologique (catarrhes), n'est pas fourni par des glandes vraies ou amas de cellules groupées entre elles, avec canal excréteur commun; il est le résultat de la fonte du contenu de cellules caliciformes, dont l'ouverture est béante à la surface de la muqueuse, tandis que le noyau aplati est accolé au fond de la cellule et correspond au prolongement, en forme de queue, qui part de ce fond pour s'enfoncer dans la muqueuse; ces cellules sont tantôt disséminées, tantôt au contraire serrées les unes contre les autres. La situation anatomique de ces cellules explique l'impossibilité matérielle de leur isolement et de leur étude spéciale.

Dans les glandes en grappe dont le produit de sécrétion est mélangé de mucus, on trouve cependant des cellules à mucus groupées ensemble, de façon à posséder un conduit excréteur unique (glandes sous-maxillaires).

(1) V. Mehring, *Pflüger's Archiv.*, t. XIV, p. 284, 1877.
(2) Abeles, *Centralbl. f. d. Med. Wissensch.*, 1885, p. 449.
(3) Frerichs, *id.*, p. 272.
(4) Frerichs, *id.*, p. 43 et 45.

B. GLANDES SANS CONDUIT SÉCRÉTEUR.

Glandes closes, glandes vasculaires sanguines.

Les glandes closes, glandes vasculaires sanguines, doivent être envisagées comme des organes immédiatement dérivés du tissu conjonctif.

Toutes ces glandes sont formées d'un substratum de tissu réticulé, dont les mailles espacées enclosent des amas de globules blancs qui paraissent y prendre naissance aux dépens des plasmatocystes, et s'en vont, par les lymphatiques dont l'origine se trouve dans les mailles du tissu réticulé, répandre dans l'organisme tout entier les produits spéciaux qu'ils ont emprunté à chacune des glandes vasculaires.

Ces glandes, à mesure qu'elles s'élèvent dans la série, se perfectionnent et constituent successivement : 1° l'*infiltration lymphoïde diffuse* (muqueuse intestinale); 2° l'*infiltration lymphoïde circonscrite*, nettement dégagée du tissu périphérique (follicules clos, corpuscules de Malpighy de la rate); 3° les *follicules clos* réunis en masses plus ou moins considérables (plaques de Peyer dans l'intestin); 4° à un degré supérieur de structure, prennent naissance de véritables *organes*, amygdales, glandes lymphatiques, thymus; 5° au sommet de la série, on trouve enfin la *rate*, qui présente le maximum de développement.

De tous ces organes, du plus simple comme du plus complexe, le produit commun et caractéristique est le globule blanc. A côté d'eux, nous placerons le corps thyroïde dont la fonction est loin d'être définie, et nous étudierons, successivement et spécialement, la glande thyroïde, le thymus, la rate et les capsules surrénales.

1. CORPS THYROÏDE.

Le corps thyroïde renferme de nombreuses cavités revêtues de cellules épithéliales polyédriques et remplies d'un liquide albumineux, filant mais homogène, à reflets jaunâtres ; ce liquide tient en dissolution de la *globuline* et une *matière muqueuse* insoluble dans l'eau pure, dans l'alcool et l'éther, soluble dans les alcalis, incoagulable par la chaleur, qui s'écarte autant de la mucine que des matières albuminoïdes par ses propriétés (Hoppe-Seyler); en suspension se trouvent, à côté de quelques globules blancs et rouges, des cristaux d'*oxalate de chaux*.

On a trouvé, dans les liquides obtenus par expression de la glande thyroïde du bœuf : de la *leucine* [Frerichs et Stœdeler (1), Gorup-Besanez (2)], de la *xanthine* et de la *sarcine* (Gorup-Besanez), des *acides gras volatils*, de l'*acide lactique* et de l'*acide succinique* (Gorup-Besanez), et enfin de la *cholestérine*.

Oidtmann (3) a déterminé sommairement la composition de cette glande :

(1) Frerichs et Stœdeler, *Mitth. d. naturf. Gesellsch. in Zurich*, IV, 1865; *Journ. f. prakt. Chem.*, t. LXXIII, p. 48.

(2) Gorup-Besanez, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. XCVIII, p. 1.

(3) Oidtmann, *Die anorgan. Bestandtheile der Leber und Milz*, Linnich, 1858.

Analyse de la glande thyroïde (Oidtmann).

PRINCIPES pour 1000 parties	VIEILLE FEMME	ENFANT DE 15 JOURS	CHIEN AGÉ
Eau.	822,44	772,06	686,61
Matières organiques . .	176,64	223,43	302,81
Sels minéraux.	0,92	4,48	10,58

Une des variétés du *goitre* est caractérisée par l'augmentation considérable du liquide qui devient colloïdal avec l'âge (Gorup-Besanez) et distend les vacuoles du corps thyroïde; ce liquide est alors coloré en bleu intense par la solution alcoolique de bleu de quinoléine (Ranvier).

La *matière colloïdale*, que l'on trouve encore dans les kystes ovariques gélatineux, est très lentement soluble dans l'eau qu'elle rend filante; elle n'est pas coagulée par la chaleur, ni sous l'influence des acides qui, en solution étendue, la rendent translucide.

Elle ne gélatinise pas par la coction, et se dissout en s'altérant dans les alcalis; l'eau bouillante à 110° la dissout en presque totalité; la solution filtrée, traitée par l'alcool, donne un précipité floconneux d'une matière à laquelle Cazeneuve, Darembert et A. Gautier (1) ont donné le nom de *colloïdine* et attribué la formule $C^9H^{15}AzO^6$ qui représente la tyrosine $+ 2H^2O + O$.

La colloïdine en solution aqueuse n'est précipitée ni par le tannin, ni par les sels métalliques, ce qui la distingue des matières albuminoïdes et collagènes; elle est cependant colorée en rouge (comme la tyrosine) par le réactif de Millon. Cette substance, par sa composition, est très voisine de la chitine (Würtz); elle doit se trouver fréquemment dans les liquides pathologiques filants, et a dû être souvent confondue avec la mucine ou la paralbumine.

Les *kystes du corps thyroïde* ont fait l'objet d'études spéciales de la part de Hoppe-Seyler (2); leur contenu est une solution concentrée de sérine et de globuline, et renferme souvent la matière colorante du sang ou des dérivés tels que la méthémoglobine ou la bilirubine; on observe parfois des cristaux de cholestérine dans les kystes anciens.

2. THYMUS.

Le thymus est un organe transitoire qui n'existe que chez l'individu jeune, et disparaît par dégénérescence graisseuse à l'époque de la puberté. Ses deux lobes sont formés d'un canal enroulé et contourné, sur lequel s'insèrent des lobules élémentaires remplis d'un liquide albumineux riche en globules blancs et en noyaux.

Le tissu de la glande renferme de la *matière collagène*, de l'*élastine*, des *graisses* et des *sels minéraux*. Le liquide interstitiel du thymus du veau est riche

(1) Gautier, *Chim. physiol.*, t. II, p. 522, 1874.
(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 721.

en *albumine soluble* et coagulable, et contient de la *leucine* [(Frerichs et Stœdeler (1), Gorup-Besanez (2)], de la *xanthine* et de l'*hypoxanthine* (Scherer) (3), des *acides formique, acétique, lactique* et *succinique* (Gorup-Besanez), et de la *glucose* (Friedleben) (4).

Le suc extrait du thymus frais présente d'ordinaire une *réaction* acide ; rarement elle est neutre ou alcaline.

Oidtmann (5) a soumis à l'analyse le thymus d'un enfant de quinze jours; il y a trouvé :

Eau	807,06
Matières organiques	192,74
Sels minéraux	0,20
	1.000,00

Cet organe ne renferme donc que des traces de *sels minéraux* riches en *phosphates de potassium* et de *magnésium*. La proportion des *sels sodiques*, qui n'est que de 16 p. 100 chez le veau de dix jours à trois semaines, augmente avec l'âge, et atteint 23 à 24 p. 100 chez le bœuf de douze à dix-huit mois. La chaux et la magnésie à l'état de *phosphates terreux* appartiennent au tissu glandulaire et oscillent, suivant l'âge, de 1,43 à 30,42 p. 100 de cendres ; les sels solubles, *phosphates, chlorures*, avec trace de sulfate, varient de 96,57 à 69,57 p. 100 de cendres, et proviennent de l'extrait aqueux du thymus.

Les *graisses* augmentent proportionnellement à l'âge de l'individu, comme il résulte des chiffres suivants dus à Friedleben :

Age de l'animal.	Graisse pour 100.
Veau de 3 semaines	1,37
Génisse de 18 mois	16,81

3. RATE.

La rate est la plus importante de toutes les glandes vasculaires sanguines, et par son volume et par les nombreux principes chimiques qu'elle renferme.

Elle est constituée par une charpente à grandes mailles formées par l'entrelacement de fibres conjonctives et de faisceaux vasculaires lisses qui s'appuie, au dehors, sur une enveloppe constituée par la séreuse péritonéale. Les vacuoles extrêmement nombreuses que laissent entre elles les mailles de la charpente sont entourées elles-mêmes d'un fin réseau constitué par les vaisseaux sanguins et lymphatiques, dont les branches principales sortent de la glande par le hile.

Ces vacuoles sont remplies par la *pulpe* ou *boue splénique*, formée principalement de globules blancs, avec des globules rouges en état de formation et des corpuscules ovoïdes de Malpighy, auxquels sont mélangés des pigments sanguins et des granulations ferrugineuses ou phosphatiques.

(1) Frerichs et Stœdeler, *loc. cit.*
(2) Gorup-Besanez, *loc. cit.*
(3) Scherer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CVII, p. 314.
(4) Friedleben, *Physiol. du thymus*, Francfort-sur-Mein, 1858.
(5) Oidtmann, *loc. cit.*

Malassez et Picard (1) ont constaté que la rate, parfaitement débarrassée de sang par des injections d'eau salée dans l'artère splénique, contient encore de l'hémoglobine; celle-ci doit être rattachée à la présence des globules rouges dans la boue de l'organe.

Schwartz a observé que les cellules de la rate jouissent, comme les leucocytes, de la propriété de décomposer l'hémoglobine pendant les vingt-quatre premières heures, pour en régénérer ensuite de nouvelle. Hoffmann (2) a montré que cette propriété est inhérente à la morphologie des cellules de la rate qui, réduites en bouillie, de façon à perdre leur forme histologique, n'ont plus d'action sur le pigment sanguin.

Le tissu frais de la rate est *alcalin.*

La boue splénique, épuisée par l'eau froide, donne une solution qui, filtrée et portée à l'ébullition, fournit un coagulum brun rougeâtre d'albumine; si l'on filtre à nouveau et qu'on acidule le liquide par l'acide acétique, on obtient un nouveau coagulum floconneux et grenu, de nature complexe. Il renferme une matière albuminoïde ferrugineuse, de la cholestérine et des graisses, et laisse, par l'incinération, des cendres riches en fer et en acide phosphorique.

La rate renferme, comme matières organiques, de l'*albumine soluble* et l'*albumine ferrugineuse* dont il vient d'être question, des *graisses*, des *pigments ferrugineux* dérivés de l'hémoglobine; de la *xanthine*, de l'*hypoxanthine* (Scherer) (3) et de la *guanine*, qui paraissent avoir leur source dans la nucléine des noyaux des cellules (Kossel) (4); de l'*acide urique*, qui accompagne presque toujours les composés précédents, mais dont la présence dans la rate ne paraît pas constante (Neukomm); de la *leucine*, de la *tyrosine* en quantité assez grande, mais toujours variable; de la *jécorine*, de la *lécithine* et de la *cholestérine*, produits de dédoublement des globules blancs et rouges; des traces de *cérébrine* (Hoppe-Seyler); des quantités assez fortes d'*inosite* [Cloëtta (5), Scherer, Bœdecker (6)]; des *acides gras* volatils, *formique, acétique, propionique* (Scherer); de l'*acide lactique* et de l'*acide succinique* (Gorup-Besanez).

D'après Hoppe-Seyler, rien ne prouve encore nettement que la rate saine et fraîche contienne de la xanthine et de l'hypoxanthine, Salomon ayant démontré la formation spontanée de l'hypoxanthine dans le sang des cadavres et dans les matières albuminoïdes en putréfaction; il en est de même de la leucine et de la tyrosine, qui ne se trouveraient que dans la rate en voie de putréfaction.

Cloetta, Scherer et Bœdecker ont extrait de l'*inosite* de la rate des poissons cartilagineux.

Stœdeler et Frerichs (7) ont signalé la présence de la *taurine* dans la rate de la raie, et de la *scyllite* dans celle des poissons cartilagineux.

Herzen (8) a observé que le mélange de l'infusion du pancréas avec celle de la

(1) Malassez et Picard, *Compt. rend.*, t. LXXXII, p. 855.
(2) Hoffmann, *Maly's Jahresb.*, t. XX, p. 278, 1890.
(3) Scherer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXVI, p. 102.
(4) Kossel, *Jahresb. u. Thierch.*, t. XI, p. 106; t. XII, p. 101, 1882.
(5) Cloëtta, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. XCIX, p. 289.
(6) Bœdecker, *Zeitsch. f. rat. Med.*, t. VII, p. 153.
(7) Stœdeler et Frerichs, *loc. cit.*
(8) Herzen, *Ann. di chim. e di farmac.*, t. VIII, p. 302, 1888.

rate possède un pouvoir digestif, sur l'albumine cuite et la fibrine coagulée, beaucoup plus considérable que celui de l'infusé pancréatique seul; il a démontré que cette action de la rate doit être rapportée à la présence d'un *ferment digestif* qui se forme dans le tissu splénique et passe, de là, dans le sang, par la veine correspondante. La production maximum de ce ferment coïncide avec la tuméfaction périodique de la glande splénique, laquelle atteint son summum de six à sept heures après le repas.

On doit encore à Oidtmann (1) des analyses de la rate, dont il a comparé la composition à celle du foie provenant des mêmes individus; il a déterminé dans les plus grands détails les éléments constituants des cendres des deux organes. Nous relatons ci-dessous les résultats de l'auteur :

Analyses comparatives de la rate et du foie (Oidtmann).

PRINCIPES contenus dans 1000 parties	HOMME DE 56 ANS — aliénation mentale		HOMME DE 58 ANS — marasme sénile		NOUVEAU-NÉ — syphilis	
	rate 198gr	foie 1495gr	rate 175gr	foie 1470gr	rate 89gr,8	foie 150gr
Eau	750,31	740,31	693,87	625,93	800,07	825,04
Matières fixes	249,69	259,69	306,13	374,07	199,93	174,96
Matières organiques	242,32	248,66	301,18	363,40	193,25	165,87
Sels minéraux	7,36	11,03	4,94	10,66	6,67	9,08
Chlore	0,040	0,285	0,074	0,227	»	»
Acide phosphorique	1,995	5,535	0,172	0,592	»	»
— sulfurique	0,187	0,102	»	0,038	»	»
Silice	0,013	0,030	0,051	0,013	»	»
Potasse	0,707	2,783 }	3,207	6,826	»	»
Soude	3,263	1,601 }				
Chaux	0,551	0,399	0,049 }	0,412	»	»
Magnésie	0,036	0,023	» }			
Phosphate de fer	»	»	1,373	2,491	»	»
Oxyde de fer	0,536	0,303	»	»	»	»
Oyde de manganèse	0,006	0,011	»	»	»	»
— de cuivre	0,005	0,006 }	traces	»	»	»
— de plomb	»	0,001 }				

Des chiffres qui précèdent, il n'y a rien de précis à conclure relativement aux proportions d'eau et de matériaux solides. Il en est autrement des sels : d'une façon absolue, la rate contient moins de matières minérales que le foie, et ces éléments minéraux sont en proportion bien différente pour les deux organes.

Le foie est le plus riche en phosphates, ce qui tient peut-être à la proportion relativement forte de nucléine qu'il renferme. Les sels potassiques et sodiques sont distribués en raison inverse, et, tandis que les sels de potassium prédominent dans le foie, les sels de sodium l'emportent pour la rate.

(1) Oidtmann, *loc. cit.*

A côté d'une quantité de fer considérable (1), on retrouve dans la rate les métaux accidentels introduits dans notre économie par l'alimentation, le *cuivre*, le *plomb*, le *zinc*, etc.

On ne sait pas grand'chose des modifications imprimées à la composition chimique de la rate par les affections pathologiques.

Dans la *leucémie*, la rate, considérablement augmentée de volume par suite d'un accroissement de la pulpe et de ses éléments morphologiques, devient exceptionnellement riche en hypoxanthine et acide urique, ce qui correspond certainement à l'augmentation considérable des globules blancs et à la destruction des globules rouges, et renferme de la *gélatine* qui passe dans le sang.

Chez un *diabétique*, Kühne (2) n'a trouvé que peu de glucose, sans matière glycogène, dans la rate.

Dégénérescence amyloïde. — De tous les organes glandulaires, la rate est l'un de ceux qui subit le plus facilement la *dégénérescence amyloïde*, caractérisée par le dépôt, sous forme d'îlots, d'une matière cireuse qui se substitue aux éléments cellulaires primitifs; cette matière, d'un aspect vitreux, terne, assez dure, est formée par des amas de corpuscules arrondis, à couches concentriques comme les grains d'amidon, mais très volumineux et souvent accompagnés de cholestérine cristallisée.

On la rencontre dans la pie mère et dans l'enveloppe séreuse à l'origine des nerfs, dans le foie, le poumon, la rate, les reins, les capsules surrénales, la prostate, la glande pinéale, dans la tunique des vaisseaux.

Par ses propriétés physiques et chimiques, la substance amyloïde se rapproche et s'éloigne, à la fois, des matières albuminoïdes et de la matière amylacée.

Comme les matières albuminoïdes, elle contient de l'azote (15,5 p. 100) et du soufre (1,9 p. 100); elle se dissout dans l'acide chlorhydrique concentré, et la solution étendue d'eau donne un précipité qui ressemble beaucoup au chlorhydrate de syntonine (Hoppe-Seyler). Elle donne la réaction de l'acide xanthoprotéique; sa solution dans l'acide sulfurique, additionnée d'une parcelle de sucre, donne la coloration violette de Pettenkoffer; sous l'influence des alcalis, elle se transforme en albuminate alcalin; mais elle est aussi réfractaire aux ferments digestifs qu'aux microbes de la putréfaction (Kühne et Rudneff) (3); c'est, d'ailleurs, sur cette dernière propriété qu'est basée son procédé de préparation.

Elle se rapproche des matières amylacées d'abord par sa constitution histologique, puis par l'action de la teinture d'iode qui la colore en brun rouge ou violet sale, et du mélange d'iode et d'acide sulfurique qui donne une coloration violette ou bleue; mais elle ne donne pas de sucre, pas plus avec les diastases qu'avec les acides étendus (Schmidt).

La substance amyloïde résulte certainement d'une métamorphose régressive des matières albuminoïdes; d'ailleurs, Friedreich a signalé la présence d'une matière analogue dans les caillots fibrineux anciens.

(1) Lire Krüger, *Sur la richesse en fer du foie et de la rate aux divers âges*, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVII, p. 439-458, 1890.

(2) Kühne, *Arch. f. Pathol. Anat.*, t. XXXII, p. 536.

(3) Kühne et Rudneff, *Arch. f. Pathol. Anat.*, t. XXXIII, p. 66.

4. CAPSULES SURRÉNALES.

Ces organes, qui coiffent chaque rein, sont divisés en lacunes parallèles par des cloisons qui s'insèrent sur la face interne de la substance corticale, laquelle est de nature conjonctive et élastique et revêtue d'un épithélium. Dans ces lacunes, en rapport avec des branches veineuses assez grosses et des filets nerveux très nombreux, se trouve une substance médullaire formée de cellules polyédriques, accolées et dépourvues de membrane d'enveloppe, et de quelques granulations graisseuses.

Le contenu de ces cellules se colore en rouge au contact de l'air ou sous l'influence de la lumière ou des oxydants tels que la teinture d'iode ou l'eau de chlore, en bleu indigo par le chlorure ferrique, en rouge par les chlorures ferreux, manganeux, d'or, de platine, de nickel et de cobalt.

La coloration rouge que prennent les cellules des capsules surrénales au contact de l'air est due à un principe que l'on peut isoler de la manière suivante : Le tissu dilacéré des glandes est épuisé par l'acide chlorhydrique très dilué; l'extrait filtré jaunit, puis rougit à l'air, le mieux au contact d'un léger excès d'ammoniaque; on le traite par l'acétate de plomb, qui donne un précipité dans lequel se trouve englobé la matière colorante; ce précipité, décomposé par l'acide oxalique sans excès, abandonne le pigment qui rentre en solution.

Le pigment est soluble dans l'eau légèrement acidulée, l'alcool, insoluble dans l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine. La solution aqueuse acide est jaune; traitée par l'ammoniaque, elle abandonne la matière colorante sous forme de flocons violets.

L'extrait aqueux des glandes surrénales se colore plus vite en rouge par l'ébullition, sauf chez le mouton où la coloration ne se produit plus (Vulpian (1), Harley); la coloration ne disparaît pas en présence des acides sulfurique et nitrique, et persiste des mois entiers. Cette coloration est due, non aux éléments histologiques de l'organe, mais au liquide interstitiel de la substance médullaire (Virchow) (2) qui renferme une matière chromogène primitive unique (Holm) (3).

D'après Mac Munn (4), les capsules surrénales de l'homme et des animaux (chien, chat, lapin, cobaye, bœuf, brebis, cochon, rat) renferment, comme matières colorantes, dans leur substance corticale, une *histohématine* (voir *Muscle*, p. 458), et, dans la substance médullaire, de l'*hémochromogène ;* la présence de ces matières colorantes doit être rattachée à une fonction excrétoire des capsules surrénales; elle expliquerait en outre la pigmentation anormale de la peau dans la maladie d'Addison.

Le liquide obtenu par expression des capsules surrénales fraîches, est *neutre*, rarement acide; il renferme de la *leucine* (Virchow et Neukomm), de l'*acide*

(1) Vulpian, *Gaz. med. de Paris*, 1858, n° 24.

(2) Virchow, *Arch. f. pathol. Anat.*, t. XII, p. 481.

(3) Holm, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. C, p. 150, et *Unters. f. naturl.*, t. X, p. 456.

(4) Mac Munn, *On the Spectrum of the Suprarenal bodies*, *Journ. of physiol.*, t. V, p. 24-26, et *Maly's Jahresb.*, t. XV, p. 327-328, 1885.

hippurique, de l'*acide taurocholique* et beaucoup de *chlorure de potassium* (Cloez et Vulpian) (1), de l'*acide benzoïque* et de la *taurine* (Seligsohn) (2), enfin de l'*inosite* (Külz) et de la *neurine* (Marino Zuco) (3), dont la présence explique l'action toxique de l'extrait aqueux des capsules surrénales (Guarnieri et Marino Zuco) (4).

Il est possible que l'acide taurocholique soit un produit accidentel résultant d'un phénomème d'imbibition dû au voisinage immédiat de la vésicule biliaire (Virchow); de même la taurine et l'acide benzoïque ne sont certainement que des produits du dédoublement des acides taurocholique et hippurique, pendant les opérations chimiques nécessitées par l'extraction de ces divers principes.

Sous l'influence de la chaleur sèche, les capsules surrénales laissent suinter des gouttelettes huileuses qui se concrètent, par le refroidissement, en une masse cristalline qui paraît être de la palmitine.

Virchow a pu caractériser la présence de la *myéline*, en proportion relativement faible, dans la substance médullaire.

La *Maladie bronzée* ou maladie d'Addison, caractérisée par le dépôt anormal et généralisé, dans le derme, d'un pigment bronzé, brun ou jaunâtre, qui donne au patient l'aspect d'un mulâtre, coïncide avec des lésions très diverses des capsules surrénales, dont les plus fréquentes sont la caséification et la tuberculisation.

(1) Cloez et Vulpian, *Compt. rend.*, t. II, p. 10, 1857.
(2) Seligsohn, *De pigm. pathol. glandul. suprarenal.*, Dissert. Berol., 1858.
(3) Marino Zuco, *Rendiconti delle R. accad. dei Lincei*, 1888, p. 835.
(4) Guarnieri et Marino Zuco, *Rendiconti delle R. accad. dei Lincei*, 1888, p. 842.

PARIS. — IMP. C. MARPON ET E. FLAMMARION, RUE RACINE, 26.

ENCYCLOPÉDIE
CHIMIQUE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE

M. FREMY

Membre de l'Institut, professeur à l'École polytechnique, directeur du Muséum
Membre du Conseil supérieur de l'instruction publique

PAR UNE RÉUNION

D'ANCIENS ÉLÈVES DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE, DE PROFESSEURS ET D'INDUSTRIELS

ET NOTAMMENT DE

MM. ARSON et AUDOUIN, ing. en chef des travaux chim. à la Compagnie parisienne du gaz
H. BECQUEREL, memb. de l'Institut, répétit. à l'Ecole polytechnique; BERTHELOT, sénateur, memb. de l'Institut
BOUILHET, ing. dir. de la maison Christofle; L. BOURGEOIS, répétiteur à l'Ecole polytechnique
BRESSON, ancien directeur des mines et usines de la Société autrichienne des chemins de fer de l'Etat
BOURGOIN, professeur à l'Ecole de pharmacie; BOUTAN, ingénieur des mines
CAMUS, directeur de la Compagnie du gaz; AD. CARNOT, directeur des études de l'Ecole des mines
CHARPENTIER (Paul), ingénieur-chimiste expert, essayeur à la Monnaie
CHASTAING, pharm. en chef de la Pitié; CLÈVE, prof. à l'Université d'Upsal; CUMENGE, ing. en chef des mines
CURIE (J.), maître de conférences à la Faculté des sciences de Montpellier; DEBRAY, membre de l'Institut
DEHÉRAIN, membre de l'Institut, professeur au Muséum
DITTE, prof. à la Faculté des sciences de Paris; DUBREUIL, président de la chambre de commerce à Limoges
DUCLAUX, prof. à l'Inst. agronom.; DUQUESNAY, ing. des manuf. de l'Etat; DE FORCRAND, docteur ès sciences
FUCHS, ing. en chef des Mines; GARNIER, professeur à la Faculté de médecine de Nancy
GAUDIN, ancien élève de l'Ecole polytechnique, prof. de chimie; GIRARD, directeur du laboratoire municipal
L. GODEFROY, prof. à l'Ecole libre des hautes-études; L. GRUNER, inspecteur général des mines
Ch.-Er. GUIGNET, ancien élève et répétiteur à l'Ecole polytechnique, professeur de chimie
GUNTZ, maître de confér. à la Fac. des sciences de Nancy; HENRIVAUX, dir. de la manuf. des glaces de St-Gobain
JOANNIS, maître de confér. à la Fac. des sciences de Bordeaux; JOLY, prof. adjoint à la Fac. des sciences
JUNGFLEISCH, prof. à l'Ecole de pharmacie; KOLB, administ. de la Société des manuf. des produits chim. du Nord
LAMBLING, professeur à la Faculté de médecine de Lille
LEIDIÉ, pharm. en ch. de l'hôpital Necker; LEMOINE, ing. en ch. des ponts et ch., exam. à l'Ecole polytechnique
LODIN, ing. en chef des mines; MALLARD, prof. à l'Ecole des mines, membre de l'Institut
MARGOTTET, prof. à la Fac. des sciences de Dijon; MARGUERITTE, prés. du conseil d'ad. de la Comp. paris. du gaz
MEUNIER (STANISLAS), prof. au Muséum; MOISSAN, prof. à l'Ecole de pharm., membre de l'Institut
MOUTIER, examinateur de sortie à l'Ecole polytechnique
MUNTZ, prof., direct. des laboratoires à l'Institut agronomique; NIVOIT, prof. à l'Ecole des ponts et chaussées
OGIER, dir. du laborat. de toxicologie à la préfect. de police; PABST, chimiste principal au laborat. municipal
PARMENTIER, prof. à la Fac. des sciences de Montpellier; PÉCHINEY, dir. des usines de produits chim. du Midi
POMMIER, industriel; PORTES, pharm. en ch. de l'hôpital de Lourcine; PRUNIER, prof. à l'Ecole de pharmacie
RIBAN, directeur du laboratoire de la Sorbonne; ROSWAG, ingénieur civil des Mines
ROUSSEAU, s.-dir. du laboratoire de chimie de la Sorbonne; SABATIER, prof. à la Fac. des sciences de Toulouse
SARRAU, prof. à l'Ec. polytechnique, membre de l'Instit.; SCHLAGDENHAUFFEN, dir. de l'Ec. de pharm. de Nancy
SCHLOESING, prof. au Conservatoire des arts et métiers; SOREL, anc. ing. des manuf. de l'Etat
TERREIL, aide-naturaliste au Muséum; TERQUEM, professeur à la Faculté de Lille
URBAIN, répétiteur à l'Ecole centrale des arts et manufactures; VIEILLE, ing. des poudres et salpêtres
VILLIERS, agrégé à l'Ec. de pharm.; VINCENT, prof. à l'Ec. centrale; VIOLLE, prof. à la Fac. des sciences de Lyon
VILLON, ingénieur chimiste; WICKERSHEIMER, ingénieur en chef des mines, etc.

TOME IX. — **CHIMIE ORGANIQUE**

2e *section*

CHIMIE PHYSIOLOGIQUE

2e *fascicule*



CHIMIE DES LIQUIDES ET DES TISSUS DE L'ORGANISME

DEUXIÈME PARTIE. — LIVRES V ET VI

PAR LE Dr GARNIER
Professeur à la Faculté de médecine de Nancy

PARIS
Vve CH. DUNOD ET P. VICQ, ÉDITEURS
LIBRAIRES DES CORPS NATIONAUX DES PONTS ET CHAUSSÉES, DES MINES
ET DES TÉLÉGRAPHES
49, Quai des Grands-Augustins, 49

1896

LIVRE V

LIQUIDES ET PRODUITS D'EXCRÉTION

AVANT-PROPOS

Le sang est un véhicule liquide qui a pour rôle non seulement de transporter dans les tissus l'oxygène nécessaire à leur respiration, mais aussi les éléments nutritifs indispensables à leur activité et à la régénération incessante de leurs cellules ; ainsi fonctionne le sang artériel qui contient donc, à la fois, le comburant et le combustible. Au sortir du réseau capillaire des tissus, le sang devenu veineux contient les produits de la combustion c'est-à-dire, d'une part, l'acide carbonique qui a remplacé l'oxygène du sang artériel et, de l'autre, les produits de déchet résultant de l'activité des tissus et de la désintégration moléculaire des cellules, qui sont déversés dans la circulation générale, mais en sortent grâce à leur passage au contact d'émonctoires naturels qui les soutirent du liquide sanguin et les rejettent hors de l'organisme. Telle est l'origine essentielle des liquides d'excrétion, qui ne sont donc formés que des produits résiduaires des combustions intraorganiques, inutiles et même nuisibles pour l'être vivant, leur accumulation dans l'économie provoquant l'auto-intoxication.

Cette définition des excrétions les distingue nettement des sécrétions dont les produits, après leur sortie de l'organisme générateur, ont encore un rôle physiologique à remplir par la suite : telles, par exemple, la sécrétion lactée et la sécrétion spermatique. En outre, les éléments constituants de ces sécrétions, au lieu de provenir du sang comme les produits d'excrétion, sont fabriqués de toutes pièces dans les organes glandulaires spéciaux, lesquels reçoivent simplement du sang les aliments nécessaires au fonctionnement de leurs cellules et à l'élaboration de ces principes.

Pour les produits d'excrétion de même que pour les sécrétions, les procédés de l'analyse immédiate, beaucoup plus facilement applicables qu'aux tissus et

organes, ont permis d'arriver à la détermination plus précise de leurs principes constituants; et cependant chaque jour apporte un document complémentaire nouveau qui étend le champ de nos connaissances. C'est ainsi que, depuis une quinzaine d'années, la chimie de la plus importante de nos excrétions, l'urine, s'est considérablement amplifiée par la découverte de principes constituants nouveaux qui avaient échappé jusque-là aux recherches des physiologistes, à cause de leur minime proportion, mais aussi par suite de l'ignorance de leur constitution.

Nous étudierons dans ce livre les liquides et produits d'excrétion dans l'ordre suivant:

1° *Excrétion rénale, urines.*
2° *Excrétion lacrymale, larmes.*
3° *Excrétions cutanées*, comprenant :
 a) la *sueur;*
 b) le *sébum;*
 c) le *cérumen.*
4° Enfin l'*excrétion muqueuse, mucus.*

De toutes ces excrétions, la plus importante à tous égards est celle qui s'effectue par les reins.

EXCRÉTION RÉNALE; REINS ET URINE

CHAPITRE I

LES REINS

1. — Généralités

Les produits de déchets solides, liquides et gazeux qui résultent de la désassimilation des éléments constituants de nos tissus, organes glandulaires et humeurs, colligés par le sang, doivent être rejetés au dehors par un émonctoire permanent. Les gaz, produits de combustion complète, acide carbonique et vapeur d'eau, sont éliminés en grande partie, surtout le premier, par les poumons et la peau. Quant aux matériaux solides et solubles, dont le principal est l'urée pour les animaux supérieurs, ils sont soumis à une véritable filtration dialytique dans des organes spéciaux, les reins, qui excrètent un liquide particulier complètement différent du sérum sanguin dont il provient cependant, et qui constitue l'urine. Les reins sont donc des glandes destinées à la sécrétion de l'urine, celle-ci étant toujours liquide, du moins chez la plupart des mammifères et certains reptiles ; car on verra que celle des oiseaux et des serpents est demifluide.

2. — Caractères anatomiques et histologiques du rein

Le rein, recouvert d'une enveloppe complète de tissu conjonctif, est formé de deux substances : la première, extérieure, épaisse, de couleur brun rouge, est la *substance corticale ;* l'autre, intérieure à la précédente, *substance médullaire*, est pâle et d'aspect fibreux. Chez l'homme, dont le rein entier affecte la forme générale d'un haricot, la substance médullaire est nettement constituée par douze ou quinze pyramides coniques dont la base s'appuie sur la substance cor-

ticale, tandis que les sommets convergent vers le *bassinet* placé au hile de la glande, lequel reçoit, par les quinze ou vingt orifices des canaux urinifères associés dans chaque pyramide, le produit de sécrétion du rein et le déverse dans l'uretère qui va à la vessie.

La substance corticale, examinée à la loupe, se trouve parsemée de très nombreux points rougeâtres de 1 à 2 millimètres de diamètre qui sont les *corpuscules* ou *glomérules de Malpighi*, et constituent les organes élémentaires essentiels de la sécrétion urinaire.

Le glomérule de Malpighi est formé d'une petite capsule sphérique recouverte à l'intérieur d'un épithélium mince et délicat (*capsule de Bowmann*), communiquant avec le tube urinifère contourné et replié sur lui-même dans l'épaisseur de la couche corticale (*tubes contournés de Ferrein*), lequel, après s'être dirigé vers le bassinet, se recourbe vers la surface externe du rein (*anses de Henle*), puis s'infléchit de nouveau (*canaux d'union*) et, anastomosé aux voisins, se continue vers le hile par un *tube droit* ou *de Bellini* qui constitue, par son association à quinze ou vingt autres, l'une des pyramides du rein.

Les tubes de Ferrein sont tapissés d'un épithélium granuleux et d'aspect glandulaire, aux cellules volumineuses qui remplissent presque le canal; la branche de l'anse de Henle qui va vers le bassinet a un épithélium aplati, tandis que la branche remontante est revêtue de grosses cellules cubiques à noyaux volumineux et très granuleux, dont le protoplasma se divise en fibrilles parallèles (*bâtonnets de Heydenhain*), comme celui des canaux contournés et d'union.

La coloration rouge du corpuscule de Malpighi est due à l'existence, dans l'intérieur de la capsule, d'un peloton de fins vaisseaux capillaires qui la remplit, et dont l'une des extrémités provient de l'une des subdivisions de l'artère rénale, tandis que l'autre extrémité se raccorde aux veinules; artériole et veinule émergent ensemble d'un point de la capsule diamétralement opposé à l'insertion du tube de Ferrein, et, en s'anastomosant avec les voisines, finissent par former les branches de l'artère et de la veine rénale qui vont normalement au hile du rein et en sortent à côté de l'uretère par un orifice commun, le seul que possède la membrane conjonctive d'enveloppe de l'organe.

Le rein est la glande la plus vascularisée; en effet, outre qu'il reçoit une plus grosse artère que toute autre glande, les capillaires veineux qui sortent des glomérules vont se ramifier entre eux et constituer, dans l'épaisseur du parenchyme rénal, un second réseau capillaire entremêlé aux tubes urinifères contournés, de telle sorte que le vaisseau afférent du glomérule joue, entre le réseau capillaire de ce glomérule et le réseau capillaire qui entoure les tubes contournés, le rôle d'un *vaisseau porte* intermédiaire (Bowmann).

3. — Physiologie du rein, sécrétion de l'urine

Les reins renferment une notable quantité de sang que Ranke a trouvé être de 4 p. 100 de la quantité totale contenue dans le corps et de 10 p. 100 du poids de l'organe, en expérimentant sur le lapin; ils sont traversés, dans les 24 heures, par un volume énorme de ce liquide que l'on estime à environ 130 kilogrammes.

La pression moyenne normale du sang, dans l'artère rénale, est de 120 à 140 millimètres; mais elle augmente sensiblement dans le glomérule de Malpighi par suite du rétrécissement de l'orifice du vaisseau porte afférent comparé à celui de l'artériole afférente, et de l'existence du second réseau capillaire ramifié dans l'épaisseur de la couche corticale, autour des tubes de Ferrein; il en résulte une exsudation, à travers la paroi des pelotons de capillaires artériels contenus dans chaque glomérule, d'un liquide très aqueux qui doit constituer l'urine en suivant le trajet des tubes urinifères.

Ludwig ne fait intervenir, dans la formation de l'urine, qu'une action physique d'endosmose qui soulève de nombreuses objections, entre autres celle du passage immédiat dans l'urine de l'albumine d'œuf ou de la caséine après leur injection dans le sang, alors que le rein reste imperméable aux albuminoïdes normaux du plasma tout le temps que ses cellules épithéliales n'ont pas subi de troubles de nutrition ou d'altérations pathologiques.

Küss a prétendu que le liquide extravasé dans le glomérule de la même façon que les diverses sérosités, ne serait également que du sérum, lequel se transformerait en urine durant son trajet à travers le tube urinifère, par suite d'une résorption des matières protéiques, au contact des cellules épithéliales des anses de Henle; mais ceci n'explique pas la réaction acide de l'urine, outre qu'il est difficile d'admettre que les matières albuminoïdes soient résorbées de préférence aux éléments cristallisés tenus en solution dans l'urine.

H. Seyler a attribué aux cellules épithéliales des tubes urinifères un rôle important dans l'élaboration des matériaux constituants de l'urine en se basant sur la présence, dans celle-ci, de principes qui n'existent pas dans le sang, ou ne s'y trouvent qu'en proportions si faibles (urée et acide urique) qu'on peut difficilement attribuer leur passage à un simple phénomène de dialyse; ces substances urinaires peuvent même ne se trouver dans le sang qu'en quantité si minime que l'on ne puisse les déceler par l'analyse, et il doit se produire à leur égard le même phénomène que pour l'urée et l'acide urique dont les faibles quantités contenues dans le sang sont soutirées par le filtre rénal de façon à donner les chiffres élevés que l'on trouve dans l'urine; d'ailleurs, ces principes ne se forment pas dans le rein, ainsi qu'on le démontrera pour chacun d'eux.

Bunge se déclare aussi partisan de l'activité sécrétoire spéciale des cellules épithéliales des reins. Il insiste sur la manière de se comporter absolument différente de ces cellules à l'égard de corps de même nature contenus dans le sang; tels le sucre et l'urée tous deux solubles et dialysables, dont la seconde seule passe dans l'urine, le sucre, aliment précieux, restant dans le sang; tels aussi l'albumine de l'œuf ou la caséine et la sérine, matières albuminoïdes non dialysables dont la dernière, seule normale, reste dans le sang, les deux autres passant dans les urines après leur injection intra-veineuse. C'est par un procédé analogue que, si le sang est devenu trop alcalin après injection de sels de métaux alcalins à acides organiques, les cellules rénales lui enlèvent l'excès d'alcali, tandis que si l'alcalinité normale a diminué par la mise en liberté des acides minéraux qui proviennent de la décomposition des matières albuminoïdes (SO^4H^2), des nucléines et des lécithines (Ph^2O^5), les cellules du rein dédoublent les sels neutres du sang en sels acides qu'elles sécrètent par l'urine

et en sels basiques qu'elles rendent au sang jusqu'à ce que son alcalinité normale soit rétablie.

Wurtz a fait remarquer que, si l'on considère la complication de l'appareil urinaire, la longueur, le contournement et la structure variée des tubes urinifères, on doit admettre que la sécrétion de l'urine ne consiste pas en une simple filtration ou exsudation, mais en un double travail d'excrétion et de concentration de la part de la substance corticale du rein. Et de fait, voici comment il semble qu'on puisse concevoir aujourd'hui, avec Bowmann, Wittich, Dunders et Heidenhain, le mécanisme de la sécrétion de l'urine.

Sous l'influence de la pression sanguine dans le réseau capillaire intra-glomérulaire, le sérum laisse transsuder surtout l'eau et les éléments cristallins solubles et facilement dialysables, c'est-à-dire les sels, pour gagner l'anse de Henle ; ce liquide s'engage dans les tubes contournés où, au contact des grosses cellules granuleuses qui les tapissent et qui seraient chargées de la sécrétion de l'urée, de l'acide urique et des matières xanthiques de l'urine, il entraîne ces matériaux dissous ou délayés avec lui. Plus loin seraient résorbés certains éléments, tels que l'albumine dont il est difficile de ne pas admettre une filtration si minime qu'elle soit, ainsi qu'une partie de l'eau. Cette théorie, basée sur la présence de cristaux d'acide urique et d'urates que l'on a trouvés engagés à l'intérieur des grosses cellules épithéliales des anses de Henle, chez les oiseaux dont la sécrétion urinaire demi-solide est presque exclusivement constituée par de l'acide urique à l'exclusion de l'urée (Wittich, Zaleski et Meissner (1), se trouve confirmée par le résultat des expériences de Heidenhain (2) et de Damsch (3) qui, après l'injection de solutions alcalines d'acide urique dans la jugulaire de lapins, constatèrent que les tubes du rein et surtout ceux de la substance médullaire sont remplis de masses granuleuses d'urate de soude, tandis que les cavités glomérulaires en sont complètement exemptes.

Il reste à expliquer la *réaction acide* d'une sécrétion provenant du sang alcalin. Le liquide de transsudation intra-glomérulaire est alcalin, et devient acide à travers les tubes contournés et les anses de Henle (Dreser). On fait intervenir, dans cette transformation, non pas une simple diffusion qui semble peu probable, quoi qu'en dise Maly, mais l'action propre des cellules épithéliales des tubes urinifères qui interviendraient par des ferments solubles particuliers, *histozymes* encore indéterminés.

La réaction de l'urine est liée, jusqu'à un certain point, à la *sécrétion du suc gastrique* dont l'acide chlorhydrique provient de la dissociation du chlorure sodique contenu dans le sang ; en effet, l'acidité de l'urine diminue au moment de la sécrétion du suc gastrique, et fait même place à une réaction alcaline à la suite de lavages de l'estomac chez des chiens à fistule gastrique. Il en est de même dans les cas de dilatation de l'estomac, chez l'homme, après chaque lavage par la pompe stomacale ou le tube de Faucher; ce que l'on explique facilement par la non-saturation consécutive de l'excès d'alcali sodique resté

(1) Meissner, *Zeitsch. f. rationn. Med.*, t. XXXI, p. 183, 1867.
(2) Heidenhain, cité par Ebstein, *la Goutte*, trad. Chambard, Paris, 1889, p. 88.
(3) Damsch, cité par Ebstein, *la Goutte*, trad. Chambard, Paris, 1889, p. 88 et suivantes.

dans le sang au moyen de l'acide du suc gastrique qui, au lieu d'être résorbé comme à l'état normal, est rejeté hors de l'économie.

Étant donné le rôle essentiel que joue la *pression du sang* dans l'artère rénale sur la sécrétion urinaire, on conçoit que toute cause modificatrice de cette pression aura une action de répercussion sur le volume et la composition de l'urine. C'est ainsi que le volume de l'excrétion urinaire augmente par la contraction *a frigore* des vaisseaux sous-cutanés, par l'obstruction de grosses artères, après l'ingestion de boissons aqueuses abondantes ou l'injection d'eau dans les veines, etc., diminue, au contraire, par l'action de la chaleur sur la peau, le ralentissement du cœur, les sueurs abondantes. Une action analogue résulte de l'activité spéciale de l'épithélium des canaux contournés mise en jeu par des produits divers dont les plus intéressants sont les diurétiques, acétate de soude, urée, etc.; il semble même que chaque diurétique agit plus spécialement sur l'un ou l'autre des éléments constituants de l'urine.

La composition de l'urine est encore sous la dépendance du fonctionnement de l'excrétion rénale; la ligature d'un uretère détermine la sécrétion, dans le rein correspondant, d'un liquide plus concentré, appauvri en acide phosphorique et en potasse, mais contenant autant de chlorure de sodium que l'urine provenant du rein indemne (Lépine et Aubert).

En résumé, les reins sont des organes de sécrétion qui ont pour but de débarrasser le sang des produits de déchets qu'il leur amène incessamment et de maintenir sa composition constante; aussi, toutes les fois que les principes normalement contenus dans le sang s'y trouvent en excès ou que des corps étrangers y sont introduits, ces principes sont-ils éliminés principalement par le rein. Picard a démontré que le sang de la veine rénale contient moins d'urée que le sang de l'artère. Le chlorure de sodium, le sulfate et le phosphate de soude passent rapidement dans les urines après leur ingestion; il en est de même de l'eau, des boissons abondantes, du glucose quand la proportion dépasse 3 p. 1000 dans le sang, et, comme l'a démontré Wœhler, de toutes les substances très diffusibles introduites dans l'organisme.

N'omettons pas d'insister sur le rôle essentiel des reins dans l'excrétion des leucomaïnes physiologiques, des toxines pathologiques, et l'action dépuratrice et antitoxique qui en est le résultat.

4. — Propriétés chimiques des reins. — Lécithine-Albumine

Le parenchyme rénal absolument frais, débarrassé du sang par une injection d'eau glacée, possède une réaction alcaline qui fait rapidement place, par abandon dans le milieu ambiant, à une réaction acide, quelle que soit, d'ailleurs, celle de l'urine. Cette transformation, comme pour le foie, se fait d'autant plus vite que la température est plus élevée, et a été attribuée à une fermentation acide analogue à celle qui se produit dans les muscles et dans le cerveau.

Si l'on étudie plus attentivement les éléments constituants du rein, on s'aperçoit que cette acidité n'est probablement que la résultante différentielle de deux réactions opposées appartenant à deux éléments différents du rein. Nous avons

déjà cité les résultats expérimentaux de Dreser (1), qui a établi que le glomérule de Malpighi est alcalin, tandis que le contenu des tubes contournés est acide; en effet, en étudiant le passage de la solution ammoniacale de carmin (2) dans l'urine, après une injection dans le sang, on voit qu'elle ne colore par imbibition que l'épithélium des glomérules et à peine le commencement des tubes contournés, à cause de la réaction normalement alcaline du glomérule, tandis que l'acide carminique précipité par le liquide acide des tubes contournés ne se fixe point sur les grosses cellules qui les tapissent. D'ailleurs, les dépôts d'acide urique et d'urates acides que l'on trouve quelquefois dans l'épaisseur de l'épithélium granuleux des anses de Henle, ne peuvent se produire que dans un milieu acide et non alcalin.

Le tissu frais du rein possède, comme le parenchyme pulmonaire, la propriété de peptonifier l'albumine (Pœhl) (3).

Liebermann (4) s'est livré à une étude plus approfondie du parenchyme rénal au point de vue des éléments qui peuvent expliquer ses propriétés chimiques toutes spéciales, lesquelles le rapprochent de la muqueuse stomacale; sa réaction acide ne diminue pas par un lavage à l'eau; un fragment de rein lavé à l'eau distillée, puis soumis à l'action d'un courant d'acide carbonique et lavé de nouveau, est encore plus acide qu'auparavant; plongé dans la soude, puis lavé à l'eau jusqu'à ce que le liquide de lavage ne montre plus la moindre réaction alcaline, il bleuit cependant encore fortement le tournesol; mais, soumis au courant de gaz carbonique, la réaction acide réapparaît de nouveau. La muqueuse stomacale se comporte de semblable façon.

A quel principe constituant le rein doit-il ces curieuses propriétés? Le tissu rénal finement haché, digéré dans un suc gastrique artificiel, laisse un résidu insoluble; ce résidu, épuisé par l'eau, l'alcool, l'éther, dissous dans la soude, reprécipité par l'acide chlorhydrique, lavé de nouveau à l'eau, à l'alcool et à l'éther, donne en fin de compte une masse très acide qui se comporte de façon très analogue à la lécithine-albumine du jaune d'œuf de Hoppe Seyler (1867), mais contient encore des impuretés dont, peut-être, un corps nucleinique, comme le produit analogue fourni par la muqueuse de l'estomac.

Cette *lécithine-albumine* ressemble beaucoup à la nucleine; elle est insoluble dans les dissolvants neutres habituels ainsi que dans le suc gastrique, rougit fortement le tournesol, et laisse après calcination un charbon très acide. Elle n'est pas colorée par les réactifs employés en histologie pour colorer les noyaux cellulaires. Traitée par le carbonate de soude, elle se liquéfie et donne un mélange fluide, mais ne filtrant pas, et auquel la dialyse enlève à peine la soude; elle forme là une combinaison sodique qui bleuit le tournesol, mais ne fait pas effervescence avec les acides, preuve que la réaction alcaline n'est pas due à la soude; cette combinaison est décomposée par l'acide carbonique.

Le lécithine-albumine décompose le phosphate bisodique même fortement alcalinisé; aussi obtient-on un filtratum de réaction acide après filtration d'une

(1) Dreser, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXI, 1885.
(2) Wittich, *Arch. f. mikr. Anat.* t. XI, p. 77, 1875.
(3) Pœhl, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XII, p. 23, 1882.
(4) Liebermann, *Pflüger's Archiv*, t. L, p. 55, et *Jahr. f. Thierch.*, 1891, p. 167.

solution alcaline de phosphate de soude sur la lécithine-albumine. Il en est de même pour une solution d'urate de soude renfermant un léger excès de soude ; versée sur la lécithine-albumine ou tout simplement sur le résidu brut, lavé à l'eau, à l'alcool et à l'éther, du tissu rénal digéré avec le suc gastrique, elle donne un filtratum à réaction franchement acide et le résidu sur filtre, malgré le passage, dans les deux cas, d'un liquide acide, garde une réaction fortement alcaline. Les faits qui précèdent sont très importants; en effet, la propriété caractéristique de la lécithine-albumine qu'ils mettent en évidence suffirait à expliquer, suivant Liebermann, par la présence de ce composé si voisin de la nucleine dans le tissu rénal, l'excrétion d'une urine acide fournie par le sang alcalin.

On peut même attribuer à une plus forte teneur en lécithine-albumine des cellules que l'urine doit traverser dans les reins, l'origine des infarctus uriques et des sables rénaux auxquels certaines personnes sont plus prédisposées que d'autres. Quant à l'urine des herbivores, elle doit son alcalinité et son trouble à ce fait que la lécithine-albumine de la paroi filtrante de l'urine ne suffit pas pour saturer la grande quantité d'alcali ou pour décomposer les sels à réaction alcaline que la nourriture végétale introduit dans l'organisme (Liebermann).

5. — Principes constituants des reins

Le parenchyme rénal renferme de l'*eau*, des *matières albuminoïdes* solubles et insolubles, parmi lesquelles la *lécithine-albumine* et une *nucléo-albumine*, des *matières conjonctives*, des *graisses*, des produits de désassimilation azotés qui indiquent une nutrition très active : *leucine*, *tyrosine*, *xanthine*, *hypoxanthine*, *cystine*, *taurine*, *créatine*, *urée* et *acide urique ;* de l'*inosite*, de la *scyllite*, de l'*oxalate de calcium*, de la *glucose*, des *sels minéraux* et de l'*ammoniaque*.

Après lavage avec une solution de chlorure sodique à 0,75 p. 100, le tissu du rein renferme, d'après Gottwalt (1), les principes immédiats suivants, pour 100 parties :

Composition du tissu rénal (Gottwalt).

Sérine	1,116	à	1,394
Globuline (2)	8,633		9,225
Matières albuminoïdes solubles dans CO^3Na^2	1,436		1,598
Gélatine du tissu conjonctif	0,996		1,849
Total	12,181		13,066

Le rein contient de 82 à 84 p. 100 d'*eau*, d'après Frerichs.

Le tissu rénal cède à la glycérine certains ferments solubles précipitables par

(1) Gottwalt, *Zeitsch. f. physiol. Ch.* t. IV, p. 431.

(2) Halliburton (*Journ. of. physiol.* t. XIII, et *Jahr. f. Thierch.*, 1892. t. XXII, p. 26) a reconnu que beaucoup de corps décrits avant lui dans les reins, le foie, le cerveau, etc.,

l'alcool et nommés *histozymes* ; l'un d'eux possède la propriété de dédoubler l'acide hippurique en glycocolle et acide benzoïque. On a voulu faire jouer un rôle à ces ferments dans la sécrétion de l'élément acide de l'urine dans les canaux contournés et dans l'anse de Henle.

Les tubes urinifères posséderaient une membrane propre constituée par une substance membraneuse analogue à celle qui forme la sarcolemme du muscle.

Kossel (1) a retiré du rein 0,068 p. 100 d'*hypoxanthine* qu'il rattache à la nucleine. D'après Cloetta, les reins du bœuf, exceptionnellement riches en *inosite*, lui en ont fourni 1 p. 1000, comme, d'ailleurs, ceux de l'homme.

La *scyllite* a été trouvée dans les reins de poissons cartilagineux par Frerichs et Stœdeler.

La *taurine* extraite des reins par Cloetta n'existe pas dans l'urine où elle passe à l'état d'acide tauro-carbamique.

La *cystine* paraît spéciale au tissu rénal où Cloetta l'a trouvée chez le bœuf ; Virchov en a rencontré une concrétion dans le bassinet ; on verra qu'elle se trouve quelquefois, bien que très rarement, dans les urines, à l'état de sédiments ou de calculs vésicaux.

L'*urée*, l'*acide urique*, l'*oxalate de chaux*, la *glucose* n'ont été trouvés dans le rein des mammifères qu'à l'état pathologique.

comme des *globulines*, laissent de la nucleine comme résidu de leur digestion gastrique, et sont constitués par de la *nucleo-albumine*. Il isole cette dernière par deux procédés: 1° l'organe dilacéré est délayé et macéré dans le chlorure de sodium concentré ; le produit muqueux obtenu est versé dans un excès d'eau ; la nucleo-albumine surnage, tandis que la globuline et les débris de tissus gagnent le fond ; c'est ainsi que l'auteur obtient le produit des cellules lymphatiques et du thymus ; — 2° la pulpe de l'organe est épuisée par macération aqueuse, et le liquide décanté, filtré, est précipité par l'acide acétique ; le précipité obtenu qui constitue le « fibrinogène des tissus » de Woldridge est constitué par un mélange de nucleo-albumine, lécithine et trace de mucine ; on enlève la lécithine par l'alcool à 40° ; on prépare ainsi la nucleo-albumine des reins, du foie et du cerveau. Les produits obtenus ne sont pas identiques, particulièrement par leur teneur en phosphore ; ils sont coagulés vers 60°, ne donnent pas la réaction azotique de la xanthoprotéose, et, par la potasse et le sulfate de cuivre, sont colorés en violet, jamais en rose. Leur solution dans un peu de carbonate de soude, traitée par l'acide azotique, donne un précipité soluble en partie à chaud, mais non précipité par le refroidissement (distinction des albumoses).

(1) Kossel, *Maly's Jahresber.* t. XI, p. 108, 1881 ; et t. XII, p. 102, 1882.

CHAPITRE II

L'URINE

I. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES GÉNÉRALES DE L'URINE HUMAINE

1. — Limpidité, coloration

L'urine normale de l'homme est un liquide limpide, clair, d'une coloration ordinairement jaune pâle, mais pouvant présenter toutes les nuances entre le jaune pâle et le rouge brun ; cette coloration dépend d'ailleurs de la concentration du liquide qui est d'autant plus foncé qu'il est plus concentré, et, pour une même urine, de la réaction au tournesol, l'urine acide pâlissant par l'alcalinisation, tandis que l'urine alcaline se fonce par l'acidification.

L'urine est, en outre, légèrement *fluorescente ;* cette fluorescence est bleue pour l'urine jaune pâle, rouge, verte ou jaune pour l'urine plus foncée. L'urine albumineuse est plus vivement fluorescente que l'urine normale, et l'urine en fermentation ammoniacale plus encore que l'urine non altérée.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE LA COLORATION DE L'URINE

Les urines *très pâles* (incolores ou jaune très clair) sont pauvres en pigment, en urée et éléments solides divers, sauf dans le diabète, ont une densité plus faible (glucosurie exceptée), une réaction rarement acide, souvent neutre ou alcaline ; elles apparaissent avec l'ingestion abondante de boissons, ainsi que dans beaucoup de maladies chroniques (anémie, chlorose, diabète) et dans la convalescence des maladies graves. Elles sont l'indice de l'absence d'une affection fébrile aiguë.

Les urines *fortement colorées* (jaune rouge ou rouge) sont d'ordinaire très acides, riches en principes solubles et en urée, denses ; elles sont l'indice d'une moindre excrétion d'eau par les reins avec élimination normale ou même aug-

mentée des produits de déchet de l'organisme, et accompagnent presque toujours les maladies fébriles.

Les urines *foncées* (rouge, brun, noir) doivent leur coloration à des pigments anormaux que l'on peut diviser en deux groupes : — 1° pigments anormaux d'origine animale, dont le passage accidentel dans l'urine est d'une grande importance pour le diagnostic médical ; ce sont les matières colorantes du sang qui colorent l'urine en rouge plus ou moins foncé, celles de la bile (coloration jaune brun ou verte), le pigment normal en quantité exagérée (coloration jaune brun) ; — 2° pigments accidentels qui proviennent des aliments, des boissons ou d'agents médicamenteux. Certains de ces pigments anormaux ou accidentels ne modifient la couleur de l'urine que quelque temps après son excrétion ; ainsi, elle passe au brun ou au vert brun par le repos au contact de l'air, après l'absorption de certains composés aromatiques (phénols), et même au noir dans le cas de cancer mélanique.

On a signalé des urines verdâtres ou bleues dans le choléra ou le typhus ; dans la chylurie ou lipurie elles sont laiteuses.

2. — Saveur, odeur

L'urine fraîche a une saveur saline à peine amère ; son odeur est spéciale, faiblement musquée au moment de l'émission, plus pénétrante par son abandon à l'air, tant qu'elle garde sa réaction acide (*odeur urineuse*) ; l'odeur devient ammoniacale quand le liquide subit la fermentation alcaline. L'ingestion d'essence de térébenthine est suivie d'une excrétion urinaire à odeur de violette, tandis que les asperges lui communiquent une odeur très désagréable ; les principes qui produisent ces odeurs ne traversent plus le rein malade (de Beauvais).

L'urine diabétique contracte souvent l'odeur d'acétone, surtout après son abandon au contact de l'air. Dans la cystinurie, l'urine émet l'odeur quelquefois insupportable de fleurs d'églantier, par suite de la présence d'alcaloïdes spéciaux.

3. — Volume de l'excrétion urinaire

Le volume de l'urine émise dans les 24 heures (1) varie beaucoup, même chez l'individu sain ; il est sous la dépendance immédiate de l'activité rénale, du volume d'eau que l'organisme a à excréter, de l'énergie du cœur, enfin des circonstances multiples de la vie quotidienne qui peuvent influencer la pression sanguine, toutes circonstances qui viennent ajouter ou contrarier leurs effets

(1) On peut admettre qu'avec la répétition quotidienne des divers actes de l'existence, une durée continue de 24 heures constitue un cycle complet dont les diverses manifestations biologiques sont comparables ; c'est pour cela que la détermination préalable du volume de l'urine des 24 heures doit faire la base de toute détermination quantitative de ses éléments constituants

sans qu'il soit possible de les isoler et d'arriver à dégager la part qui revient à chacune d'elles.

On peut admettre, chez l'adulte, une *excrétion moyenne* de 1.500 centimètres cubes en 24 heures, soit 60 à 70 centimètres cubes par heure ou encore 1 centimètre cube par heure et par kilogramme de poids du corps.

Cette proportion varie avec l'*âge* et le *sexe :* le nouveau-né excrète 12 centimètres cubes au premier jour de sa vie extra-utérine, 60 centimètres cubes au dixième, et l'augmentation se poursuit jusqu'à la fin du deuxième mois ; le nourrisson rejette, par kilogramme, de trois à quatre fois autant que l'adulte, par suite de son alimentation spéciale. Chez le vieillard, le volume de l'urine diminue d'environ 1/6; enfin, la femme urine d'ordinaire moins que l'homme.

Pendant la journée, la plus forte excrétion suit le principal repas, ordinairement celui de midi (77 cc. à l'heure); le minimum s'observe la nuit (58 cc.), et pendant la matinée on obtient une moyenne de 69 centimètres cubes (Vogel). Quincke et Edlefsen ont démontré également que, pendant le sommeil, la sécrétion urinaire est moindre que pendant le réveil. Arnozan (1) fait remarquer que, quand la nutrition est normale, l'excrétion urinaire contient plus d'eau qu'il n'en a été ingéré en boisson, et que cette excrétion s'effectue alors suivant un mode caractéristique : les deux tiers dans les 12 heures de jour, l'autre tiers dans les 12 heures nocturnes ; ce qui est, d'ailleurs, d'accord avec les résultats de Quincke (2) qui a observé que le rapport des volumes de l'excrétion de jour et de nuit est de 100 à 20-60.

Tandis que les *aliments liquides* déterminent une rapide excrétion de l'eau qu'ils contiennent, les *aliments solides* déterminent la stagnation momentanée, dans l'économie, des liquides qui sont éliminés abondamment une fois la digestion terminée (Thomas).

L'ingestion de *boissons aqueuses abondantes* détermine une diurèse non douteuse, malgré une élimination partielle par la peau et les poumons; ainsi l'eau, le vin, la bière, le thé agissent comme diurétiques chez l'homme sain, avec des oscillations plus ou moins grandes dans leurs effets, suivant les dispositions individuelles; mais cette action ne persiste pas dans toutes les maladies. La diminution des boissons, poussée jusqu'à la sensation de soif, diminue le volume de l'excrétion urinaire ; mais cette action est moindre que l'augmentation produite par les boissons abondantes.

Les *mictions répétées* augmentent le volume total de l'urine, tandis que de longs intervalles entre elles le diminuent en favorisant la résorption de l'eau dans la vessie (Lehmann et Mori) (3).

L'excrétion urinaire est inversement proportionnelle à celle des diverses autres excrétions ou sécrétions par la peau, les poumons, l'intestin: de là une diminution des urines provoquée par les *diarrhées séreuses* (anurie du choléra asiatique), par l'établissement de la *lactation* chez les nourrices, par les sueurs des *bains de vapeur* sèche ou humide.

Par l'excitation spécifique de l'épithélium rénal, certains *diurétiques* pro-

(1) Arnozan, Congrès de médecine de Bordeaux, 6 août 1895.
(2) Quincke, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXXII, p. 211, 1893.
(3) Lehmann et Mori, *Münsch. mon. Worchensch*, 1886, 51.

voquent une hypersécrétion urinaire considérable portant surtout sur la partie aqueuse du liquide; agissent ainsi le sel marin, le nitre, la caféine (Munk et Senator) (1).

La diurèse est certainement impressionnée par des *influences nerveuses* multiples, mais très difficiles à déterminer; on a démontré que la section des nerfs des vaisseaux du rein l'augmente, tandis que l'excitation de ces mêmes nerfs ou de la moelle épinière la diminue.

Ajoutons enfin, pour terminer ce résumé des variations physiologiques du volume de l'urine, que l'on doit à Zulzer (2) une observation aussi curieuse qu'intéressante sur le fonctionnement comparé des deux reins chez un l'homme atteint d'ectrophie vésicale, de laquelle il résulte que chaque organe émet une urine spéciale présentant des différences aussi bien dans le volume que dans la proportion de ses éléments.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES DU VOLUME DE L'URINE

Le volume de l'émission urinaire subit des variations quelquefois considérables, dans les diverses maladies; ces écarts sont parfois accidentels, mais souvent ils sont de nature essentielle et s'observent à peu près constamment, et dans le même sens, dans les affections de même sorte. Leur constatation acquiert alors de l'importance pour le diagnostic, le pronostic et l'institution de la médication du processus morbide.

Le volume de l'urine augmente :

Dans la *néphrite interstitielle*, par suite de l'hypertrophie du ventricule gauche du cœur qui compense la destruction de nombreux glomérules, et d'une façon générale dans toutes les circonstances où la pression artérielle se trouve augmentée dans les reins sans qu'elle soit compensée par une contraction simultanée des vaisseaux de ces organes;

Dans la myocardite, *au début de l'insuffisance mitrale* (Dupré) (3) et dans la *cirrhose hypertrophique* du foie (Hayem) (4);

Dans le *diabète insipide* aussi bien que dans le *diabète sucré* où il peut atteindre un chiffre considérable: 9 lit. 8 (Hagenbach), 12 litres (Pollack), 15 lit. 400 (Vierordt), et même 43 litres (Troupeau) dans divers cas de diabète insipide. La polyurie est ici la conséquence d'une excitation nerveuse centrale, et peut être provoquée par la lésion ou même la simple compression de certains endroits des centres nerveux, comme, par exemple, la piqûre de Cl. Bernard; d'ailleurs, les altérations anatomiques d'origine traumatique ou non des centres nerveux et surtout de la région du cervelet et de la moelle allongée déterminent souvent une polyurie persistante (Leyden, Broussin (5), Peyer). L'urine du diabète insipide est extrêmement diluée; chez un enfant de huit ans, l'émission

(1) Munk et Senator, *Virchov's Archiv*, 1888, p. 114.
(2) Zulzer, *Centralbl. d. Krankh. d. Harnorg.*, t. I, p. 3 et 4, 1889.
(3) Dupré, *Jahresb. d. ges. Med.*, t. II, p. 130, 1880.
(4) Hayem, *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1874, p. 126.
(5) Broussin, *Arch. génér. de méd.*, 1881, p. 287.

quotidienne de 7 à 8 litres donnait les chiffres suivants : Densité = 1.004, — urée 3gr,5, chlorure sodique 1gr,36, anhydride phosphorique 0gr,23, pour 1.000 centimètres cubes (Vamos) (1) ;

Dans la *défervescence des maladies fébriles aiguës*, aussitôt après la crise, comme conséquence d'abord de la grande quantité d'eau retenue dans l'organisme et ensuite de l'action diurétique de l'urée et du chlorure de sodium accumulés pendant la fièvre ;

Dans les cas graves de *choléra*, où la polyurie (4 à 5 litres) succède à l'anurie des cinq ou six premiers jours (Bartels) (2) ;

Dans les *affections de la prostate*, la *tuberculose des voies urinaires*, après *excitation du col vésical* par un calcul ou par la sonde, ou encore par le coït (Masson); dans le *spasme* du muscle *detrusor* vésical, consécutivement à l'excitation des nerfs sensitifs qui provoquent une augmentation de pression dans les artères rénales et leur contraction passagère ;

A la suite d'*excitations psychiques*, comme dans la chorée, l'épilepsie, l'hystérie, la neurasthénie, les névroses diverses, le premier stade de la paralysie générale, ainsi qu'après des chagrins, soucis, contrariétés, irritations, frayeurs, etc.; c'est alors la polyurie nerveuse, essentiellement passagère ;

Dans le *tabes*, la *méningite spinale* et *cérébro-spinale*, la *migraine;*

Après usage des *diurétiques*, soit qu'ils agissent par leur coefficient de solubilité élevé qui exige une quantité considérable d'eau pour les éliminer en solution par les reins (sels de potassium et de sodium), soit que, par action nerveuse, ils augmentent l'apport du sang dans le rein (cubèbe, copahu, baies de genévrier, cantharides), soit enfin qu'il accroissent la pression sanguine (digitale, caféine), — et de certains *produits médicamenteux* ou non : quinine, salicylate de soude, sucre, dextrine, glycérine, urée, urine elle-même, phosphate de soude, cyanure jaune, sel marin, iodure de potassium, etc. ;

Après l'*excitation faradique* de la région *du foie* (Sänger) ;

Après les *bains froids ou chauds*, les bains d'eau sursaturée d'acide carbonique (Genth) ou contenant des bicarbonates de chaux et de magnésie (Lehmann) ;

Après le *massage*, au moins chez le chien (Bum) (3), sinon chez l'homme (Keller) (4), par suractivité de la sécrétion rénale consécutive à l'action spécifique des produits de déchets que l'opération fait passer en plus grande quantité des muscles dans le sang veineux.

Le volume de l'urine est diminué :

Dans beaucoup de maladies fébriles aiguës où le volume est réduit de un tiers et même plus, par suite d'une augmentation des pertes aqueuses par la peau et les poumons, mais aussi d'une rétention partielle de l'eau dans l'économie qui a pour conséquence, dans les fièvres de longue durée, une diminution de l'énergie du cœur et une augmentation de pression sanguine.

(1) Vamos, *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 411, 1890.
(2) Bartels, Nierenkrankh., 2e édit. 1877, p. 210.
(3) Bum, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XV, p. 248, 1888.
(4) Keller, *Schweiz. Cowbl.* 1889.

Telles sont : la *néphrite parenchymateuse* aiguë ou chronique où, à l'action spéciale de l'élément fièvre, vient s'ajouter l'inflammation de l'épithélium des canalicules urinaires, dont les produits d'exsudation et de prolifération compriment les vaisseaux sanguins (Rindfleisch) et provoquent même de l'anurie complète ;

La *dégénérescence amyloïde du rein*, bien que quelquefois le volume reste normal et même qu'il puisse augmenter (Wagner) ;

L'*arthritisme* au moins au début (Stokwis).

Les fièvres intermittentes et éphémères ne sont pas accompagnées d'oligurie, par suite de la conservation entière de la force du cœur.

Cette diminution s'observe, en somme, dans les *maladies aiguës du rein* (sauf la néphrite interstitielle) les *affections cardiaques*, la *pneumonie*, la *pleurésie*, le *typhus*, les *fièvres rhumatismale*, *gastrique* et *pyémique*, l'*érysipèle*, la *rougeole*, la *variole*, etc. La scarlatine se comporte de façon toute spéciale qu'a étudiée Glax (1), suivant les divers modes d'évolution ; quand celle-ci est favorable, le volume d'urine reste normal.

Beaucoup de maladies chroniques sont accompagnées d'anémie artérielle et d'hyperhémie veineuse, desquelles résultent une diminution de pression et un ralentissement de la circulation du sang, et, comme conséquence, une diminution de l'émission urinaire des 24 heures. Se comportent ainsi :

L'*anémie grave* ordinaire, l'*anémie posthémorrhagique*, particulièrement celle du choléra où l'on peut arriver à de l'anurie, tant est grande la diminution de pression sanguine ;

La *myocardite* avec lésion cardiaque non compensée, dans laquelle la stase veineuse, conséquence de l'anémie artérielle, détermine la compression simultanée des vaisseaux afférents de la périphérie des glomérules et des canalicules urinifères, et, par suite, l'oligurie ;

Les *maladies de l'appareil respiratoire* qui, par infiltration, compression ou expansion exagérée des alvéoles, opposent au courant sanguin une forte résistance dont l'hypertrophie du ventricule droit n'arrive pas à triompher ; d'ailleurs, Quinquaud et Piogey (2) ont observé une diminution du volume des urines à la suite de lésions expérimentales des poumons ;

Le *cirrhose atrophique du foie*, la plupart des cas d'*atrophie jaune aiguë du foie*, la *thrombose de la veine cave* inférieure et *de la veine rénale*, la compression de ces veines par l'*ascite ou des tumeurs abdominales*, par suite de l'obstacle apporté à la circulation veineuse dans la veine cave inférieure ou dans le foie (Schatz) (3).

L'*hystérie*, l'*intoxication saturnine*, l'*éclampsie* s'accompagnent d'une anurie plus ou moins complète que l'on a rattachée à une contraction des artères rénales provoquée par une excitation du nerf splanchnique consécutive à la lésion du système nerveux central.

C'est également par des troubles primitifs de l'activité nerveuse apportant des entraves aux mouvements du cœur et de la respiration, que l'on explique la diminution notable et fréquente du volume de l'urine aux *approches de la mort*,

(1) Glax, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 200.
(2) Quinquand et Piogey, *Jahresb. f. Thierch.*, 1882, p. 477.
(3) Schatz, *Arch. f. Gynæk.*, t. V, p. 222.

dans les maladies aiguës ou chroniques. Quand elle ne baisse pas sensiblement et reste au-dessus du chiffre de 800 centimètres cubes par jour, Thomas attribue la terminaison fatale à une diminution progressive dans les phénomènes chimiques de la vie intime des tissus.

L'oligurie de l'*épididymite*, de l'*opération de l'hydrocèle* par l'injection d'iode (Grützner et Heydenhain), l'*oligurie reflexe* chez l'homme (Nepveu), ou provoquée par une *tumeur voisine de l'urèthre* chez la femme (Croom), l'anurie des *vomissements hystériques* (Ultzmann) sont dues à une excitation des nerfs sensitifs périphériques qui provoque une augmentation de pression des artères rénales et leur contraction passagère.

L'anurie résulte ou de l'*obstruction des uretères* par un calcul, ou de leur compression ainsi que de celle des conduits urinaires par une tumeur voisine : anurie par ascite consécutive à un *carcinome utérin* accompagné de péritonite (Fleury) ; l'*hydronéphrose* elle-même peut provoquer l'imperméabilité du rein. Quand l'anurie est toute accidentelle (calcul), on observe une tolérance momentanée, réellement remarquable, de l'organisme à l'égard des substances que l'on considère d'ordinaire comme la cause de l'urémie (occlusion des uretères pendant 10 [Eger] à 18 jours [Orlowsky]).

Les urines diminuent encore sous l'influence de la *faradisation* de la région *rénale* (Clubbe), des *enveloppements chauds*, dans l'*intoxication par l'acide sulfurique* (Litten), par la *cantharide* (Eliaschoff) ; dans ce dernier cas, ainsi que dans l'intoxication par le *chlorate dep otassium*, l'oligurie et même l'anurie qui se produisent sont dues à une lésion profonde du glomérule qui est atteint de néphrite aiguë.

Quincke (1) a étudié les variations qu'éprouve le rapport normal de l'émission des 12 heures de jour aux 12 heures de nuit, lequel oscille entre $\frac{100}{25}$ et $\frac{100}{60}$, dans certains cas pathologiques ; dans les maladies du cœur, des reins, de la prostate, dans le cancer, le diabète insipide, on constate une augmentation considérable du volume de l'excrétion nocturne (et des éléments dissous), de sorte que le rapport précédent varie de $\frac{100}{60}$ à $\frac{100}{200}$.

4. — Densité

La densité de l'urine émise aux divers moments de la journée oscille dans de larges limites, entre 1.002 et 1.030 ; cette densité et la concentration correspondante du liquide sont certainement sous la dépendance immédiate des quantités d'eau ingérées sous forme de boisson et éliminées par les reins. Des boissons aqueuses abondantes abaissent la densité jusqu'à 1,003 ; la densité remonte, au contraire, par la diminution du volume d'eau ingéré et dans toutes les circonstances où cette eau ne passe plus par le rein, mais par la peau et les poumons, telles que : élévation de température du milieu ambiant, travail musculaire violent, état fébrile, transsudation aqueuse abondante de l'intestin, formation d'exsudats, etc.

(1) Quincke, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, t. XXXII, p. 211, 1893.

Une alimentation azotée très abondante augmente également la densité.

L'urine de la nuit, moins abondante, est notablement plus dense que celle du jour; et cependant le rapport des matériaux solides excrétés pendant le jour à ceux de la nuit est plus grand que l'unité : $\frac{\text{jour}}{\text{nuit}} = \frac{3}{2}$ (Edlefsen).

L'urine du matin, après la première émission du lever, est la moins dense et la plus abondante du reste de la journée (Quincke).

Chez la femme, l'urine est, en général, un peu moins dense que chez l'homme, moins encore chez l'enfant.

L'urine des animaux a le plus souvent une densité plus élevée que celle de l'homme.

On peut admettre que l'urine mixte des 24 heures, pour un adulte sain dans des conditions normales d'alimentation et de travail, émise sous un volume de 1.500 centimètres cubes en moyenne, contenant de 40 grammes à 65 grammes d'éléments solides parmi lesquels prédomine l'urée, a une densité moyenne de 1.020.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE LA DENSITÉ DE L'URINE

Dans les maladies, la densité moyenne de l'urine des 24 heures varie souvent d'une façon notable et, comme c'est à prévoir, presque toujours en raison inverse des variations du volume de l'émission totale, de telle sorte qu'à un volume faible correspond une densité plus élevée que la normale, et qu'une urine très abondante, et surtout polyurique, est peu dense (excepté dans le diabète sucré).

La densité de l'urine est augmentée :

Dans les *maladies fébriles aiguës*, surtout au moment de l'acmé; les matériaux solides de l'urine sont alors fournis par la combustion des tissus de l'économie, l'alimentation étant presque nulle ;

Dans les *affections rénales*, excepté la néphrite interstitielle ;

Dans beaucoup de maladies du *système nerveux*, surtout dans l'état de *dépression* (Rabow);

A la suite de l'usage d'*agents thérapeuthiques :* ingestion de nitrates alcalins, de *purgatifs* salins et surtout des sulfates qui passent en grande quantité dans l'urine (Litten), usage de *bains de vapeurs*, bains russes, bains de boues.

Seul, de toutes les affections qui sont accompagnées d'une émission d'urine dépassant notablement la normale, le *diabète sucré* se distingue par une densité très élevée et comprise entre 1.020 et 1.050.

La densité de l'urine descend au-dessous de la moyenne normale :

Dans la *convalescence des maladies fébriles aiguës*, dans les cas de *polyurie nerveuse*, d'*affections* des organes *génito-urinaires ;*

Dans la plupart des *affections chroniques* et vers la terminaison mortelle des maladies aiguës (malgré le faible volume de l'émission), ainsi que dans le cas d'*épanchements hydropiques ;*

Après de fortes *sueurs*, des *vomissements* abondants, des *selles diarrhéiques* qui déterminent l'élimination des produits de déchets azotés par d'autres voies que les reins ;

A la suite de *bains chauds* ou *froids* (Clemens) qui diminuent la somme des éléments fixes dissous dans une urine plus abondante, et de l'application de *courants continus* qui font décroître, en particulier, l'excrétion phosphorique.

Ces variations de densité sont très intéressantes pour le médecin qui, en observant en même temps le volume et tenant compte de l'alimentation et de l'excrétion par les poumons, la peau et l'intestin, peut en tirer des indications aussi rapides que précieuses pour le diagnostic et l'intervention thérapeuthique : c'est ainsi qu'une densité très forte coïncidant avec de la polyurie sera un indice de la présence du sucre, tandis qu'une densité encore forte avec un volume d'urine faible invitera le praticien à assurer l'évacuation insuffisante des produits de déchets de l'organisme et à prévenir les accidents urémiques en provoquant une dérivation sur la peau et l'intestin.

5. — Réaction

A l'état normal et avec l'alimentation moyenne ordinaire, le mélange de l'excrétion urinaire des 24 heures, chez l'homme, est franchement *acide* au tournesol, cette acidité correspondant, chez l'adulte, à 1gr,5 de soude NaHO. Cette réaction est due, non à la présence d'acides libres qui n'existent pas dans l'urine, mais à celle de sels acides et principalement des phosphates diacides, tels que le phosphate monosodique PhO^4NaH^2 produit par la réaction des acides urique et hippurique sur le phosphate neutre PhO^4Na^2H qui provient du sang, les acides organiques passant, eux aussi, à l'état de sels acides (Liebig).

L'urine normale ne contient jamais d'acide lactique, ainsi que l'ont cru quelques auteurs, sauf peut-être après des marches forcées (Denigès) qui, d'ailleurs, n'augmentent pas beaucoup l'acidité du liquide. Une partie non négligeable de l'acidité de l'urine est due au *pigment* normal qu'elle renferme (Capranica) (1).

La réaction acide passe dans la journée par deux maximums qui se produisent de quatre à cinq heures après les principaux repas (Bence-Jones, Roberts, Gley et Lambling)(2), descend ensuite lentement pour atteindre deux minimums qui correspondent au moment même de ces repas, et prend une valeur moyenne pendant la nuit et la matinée. Le maximum le plus élevé suit le repas du soir (Fustier) (3).

L'acidité de l'urine augmente sous l'influence de la marche, du régime lacté, du régime carné et de l'abstinence, après ingestion d'alcooliques, d'iodure de potassium.

A aucun moment de la journée, l'urine d'un individu sain soumis à une ali-

(1) Capranica, Sulla determinazione dell'acidita totale nelle urine. *Memoria letta alla R. Accademia di Medicina*, 23 avril 1894.

(2) Gley et Lambling. Sur les relations qui existent entre l'acidité de l'urine et la digestion stomacale, *Rev. biol. du Nord de la France*, t. I, n° 1, octobre 1888.

(3) Fustier, Thèse de Paris, *in Rev. des Sc. medic.*, octob. 1879.

mentation mixte n'est alcaline; mais, par suite de la présence simultanée du phosphate monosodique acide et du phosphate neutre PhO^4Na^2H, il arrive quelquefois que l'urine bleuisse le papier rouge et rougisse le papier bleu (*réaction amphotère* (1) de Bamberger, *amphigène* de Heller (2).

Suivant Huppert, si les acides forts qui existent dans l'économie ou qui y sont introduits ne trouvent pas assez de corps basiques (ammoniaque et bases fixes) pour les saturer, ils se combinent à l'urée qui se trouve en abondance dans l'urine.

L'état d'équilibre qui existe d'ordinaire entre les acides et les bases, et qui est tel que l'urine normale contient des sels acides, peut être rompu en faveur des dernières, si bien que la réaction devient neutre ou *alcaline*. A l'état physiologique, cette modification se produit au moment de la digestion, pendant la sécrétion du suc gastrique; à partir du moment où l'estomac a commencé à fonctionner, l'acidité de l'urine va en diminuant progressivement, par suite de la spoliation acide considérable qu'éprouve le sang pendant la sécrétion du suc gastrique, le minimum d'acidité se produisant de quatre à cinq heures après le repas, correspondant sensiblement au maximum de la sécrétion gastrique et se traduisant, soit par une diminution très marquée de l'acidité, soit même par une alcalinité plus ou moins prononcée. Ce phénomène, signalé d'abord et expliqué par Bence-Jones (3), vérifié ensuite par Roberts, par Görges(4), puis par Gley et Lambling, trouve sa confirmation dans l'expérience de Maly (5) qui a constaté, chez un chien, l'émission d'une urine alcaline 20 minutes après l'introduction dans son estomac, à jeun, de carbonate de chaux en suspension dans l'eau, lequel provoque la sécrétion et neutralise immédiatement le suc gastrique. D'autre part, Quincke (6) a observé une sécrétion urinaire constamment alcaline, malgré une alimentation *exclusivement azotée*, chez une femme atteinte de dilatation de l'estomac avec vomissements de près de 3 litres de liquides acides dans les 24 heures.

L'urine devient encore alcaline sous l'influence d'un régime végétal, après l'ingestion de carbonates alcalins ou de sels à acides organiques transformés dans l'économie en carbonates, ainsi qu'après l'ingestion d'un grand excès de chlorure de sodium (Gruber) (7), et quelquefois à la suite de bains chauds qui provoquent la sudation; car l'augmentation physiologique de la sueur fait baisser l'acidité de l'urine (Fustier).

A l'*état pathologique*, l'urine peut devenir alcaline par suite de la résorption de transsudats alcalins, ou dans le cas d'hémorrhagies intestinales suivies de la résorption des sels alcalins du sang (Quincke) (8), à la suite de vomissements

(1) Voir Heintz, Ueber die sogenannte amphotere Reaction, *J. f. prakt. Ch.*, t. VI, p. 274, 1872.
(2) Huppert, *Analyse des Harns*, de Neubauer et Vogel, 9e édition, 1890, p. 2.
(3) Bence Jones, *Anal. des Harns*, de Neubauer et Vogel, 1890, 2e *partie*, *Séméiotique* par Thomas, p. 12.
(4) Görges, *Arch. f. experim. Pathol.*, t. XI, p. 156, 1879.
(5) Maly, *Liebig's Annal.*, t. CLXXIII, p. 227-272.
(6) Quincke, *Corresp. f. schweiz. Aertzte*, 1874, Jahrg. 4, n° 1.
(7) Gruber, *Beiträge zur Physiologie*, 1887, p. 68.
(8) Quincke, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VII, suppl. 22, 1884.

incoercibles (grossesse, dilatation stomacale); après les repas, le minimum de l'acidité urinaire persiste beaucoup plus longtemps chez les hyperchlorhydriques (Gley et Lambling) dont la sécrétion gastrique acide reprend de nouveau après la digestion, et, par son afflux dans un organe vide, provoque les douleurs caractéristiques de la dyspepsie chimique de G. Sée.

L'urine *fébrile* est très acide, et l'acidité varie parallèlement à la courbe thermométrique dont elle suit toutes les oscillations; l'urine des *diabétiques* est beaucoup plus acide que chez l'homme sain (Fustier).

6. — Dépôts urinaires

L'urine normale acide et limpide possédant une température de 36 à 37° au moment de son émission, il arrive souvent que, par suite de l'abaissement de la température de l'air extérieur et d'une acidité plus prononcée du liquide urinaire, celui-ci se trouble après la miction (quelquefois déjà, mais rarement dans la vessie) et laisse cristalliser des *urates acides* colorés en jaune rougeâtre par le pigment normal de l'urine (sédiments briquetés).

Si, au contraire, l'urine normale est momentanément alcaline (après un repas), elle sort de la vessie troublée par suite de la saturation et de la précipitation des phosphates terreux et des carbonates correspondants.

L'urine fraîche et acide renferme toujours une minime quantité de cellules épithéliales et de mucus, et quelquefois aussi des cristaux en suspension; par le repos, ces matières se tassent au fond du vase sous la forme d'un dépôt floconneux très léger. Ces produits, de nature protéique, se trouvent sous une forme gélatineuse telle que l'urine jetée sur filtre passe avec une rapidité décroissante, et que le filtre finit même par s'obstruer complètement.

Les *urines pathologiques* sont souvent troubles au moment de la miction, ou le deviennent seulement après refroidissement; par le repos, elles donnent alors un dépôt plus ou moins abondant, d'aspect et de couleur très variables, dont l'examen chimique et histologique offre le plus grand intérêt pour le médecin. (Voir : *Calculs et sédiments urinaires*, p. 000.)

7 — Propriétés optiques et réductrices des urines

Outre sa fluorescence, l'urine normale *dévie* presque toujours *à gauche*, jamais à droite, aussi bien chez l'homme que pour les animaux; il est exceptionnel qu'elle soit sans action sur la lumière polarisée.

L'urine humaine possède toujours, à l'égard de la solution cupropotassique, une action réductrice en moyenne égale, pour les 24 heures, à celle d'une solution de glucose à 3 grammes p. 1.000, suivant Huppert (*loc. cit.*), à $1^{gr},5$ — $1^{gr},75$ seulement, suivant Stillingfleet Johnson. D'autre part, toute urine normale ou pathologique se colore légèrement en bleu indigo, quand on la traite à chaud par une solution alcaline d'acide orthonitrophénylpropiolique.

L'urine normale se colore en violet au contact du mélange de naphtol-α et d'acide sulfurique concentré, en cinabre ou rouge carmin par le thymol et

l'acide sulfurique (Molisch), en jaune faible par une solution étendue d'acide diazobenzolsulfonique ; ce dernier mélange, saturé par l'ammoniaque, prend souvent une teinte orangée, et le précipité de phosphates terreux formé est coloré en rouge, tandis que certaines urines pathologiques (tuberculose pulmonaire, typhus, etc.) prennent, dans les mêmes conditions, une teinte écarlate et donnent un précipité phosphatique vert ou violet (*Réaction diazoïque* d'Ehrlich) (1).

8. — Fermentations de l'urine

A l'état pathologique, par le repos au contact de l'air et quelquefois déjà dans la vessie, l'urine subit une décomposition provoquée par des organismes végétaux apportés par l'air. La principale et la plus connue est la *fermentation alcaline* ou *ammoniacale*, pendant laquelle l'urée se transforme en carbonate ammonique, qui produit sur le liquide le même effet que l'addition du sel en nature, c'est-à-dire l'atténuation de la coloration et la précipitation des phosphates terreux normaux, de phosphate ammoniaco-magnésien, d'urate ammonique et d'oxalate de calcium.

L'urine peut encore subir trois autres fermentations : — 1° fermentation réductrice de l'acide nitrique qui est transformé en acide azoteux ; — 2° fermentation sulfhydrique ; — 3° production d'acides gras volatils, et, en particulier, d'acide acétique, sans doute aux dépens des hydrocarbonés contenus dans l'urine. On connaît aujourd'hui les microbes occasionnels des deux premières fermentations, mais non celui qui détermine la formation d'acides gras.

Scherer et Lehmann (2) ont admis l'existence d'une *fermentation acide* de l'urine qui se produirait dans les quelques jours qui précèdent l'apparition de la fermentation ammoniacale, et se traduirait par une augmentation de l'acidité urinaire. Voit et Hoffmann ont contesté l'exactitude du fait, et Röhmann (3) a reconnu que l'augmentation de l'acidité de l'urine était une rare exception. Enfin, la théorie d'une fermentation urinaire acide a reçu un nouveau coup des recherches plus récentes de Salkowski (4).

L'urine contient encore d'autres ferments que ceux dont on vient de parler ; ce sont des organismes microscopiques mobiles ou non, dont on ne connaît pas encore l'action ; l'urine sucrée renferme souvent des champignons en spores ou en filaments (*saccharomyces*).

Quand on veut recueillir de grandes quantités d'urine, il est nécessaire d'empêcher les fermentations en stérilisant le liquide par des réactifs appropriés. La plupart des résultats qui suivent résultent des expériences de Al. Müller (5) :

Pour stériliser un litre d'urine, il faut lui ajouter les proportions suivantes des divers réactifs : acide chlorhydrique de D = 1,12 : 10 centimètres cubes ;

(1) Ehrlich, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. V, p. 285, 1882.
(2) Lehmann, *Lehrbuch der physiol. Chem.*, 1853, t. II, p. 356.
(3) Röhmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V, p. 94, 1881.
(4) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 264, 1889.
(5) Alex. Müller, *Berichte d. chem. Gesellsch.*, t. XIX, ref. 257, 1886.

acide oxalique 5gr,5, acide acétique pur 6gr,3, chlorure de calcium 5gr,5, bichromate de potassium 5gr,7, azotate de plomb 6gr,2, sulfure de carbone 2cc,5, éther 5 centimètres cubes, alcool 10 centimètres cubes, chloroforme 2cc,5, thymol 2 grammes (en solution alcoolique), phénol 1 gramme, chlorhydrate de quinoléine 2 grammes (Donath), acide salicylique 10 grammes.

9. — Réactions chimiques de l'urine

Portées rapidement à 100°, les urines normales donnent presque toutes un léger louche dû à la dissociation des sels acides qui contiennent les phosphates et les carbonates terreux, ceux-ci devenant insolubles; une trace d'acide minéral ou organique fait disparaître ce louche. Les alcalis et leurs carbonates déterminent la précipitation des phosphates terreux qui se redissolvent dans les acides.

Mélangée à l'acide chlorhydrique, l'urine se fonce, prend une odeur spéciale et laisse déposer des cristaux d'acide urique en 24 ou 48 heures ; l'acide sulfurique la fonce encore; l'acide azotique détermine, à la limite de séparation des deux liquides, la formation d'un anneau rouge brun (urobiline), et le mélange des deux liquides se fonce encore. Le mélange d'acide chlorhydrique et d'urine, traité par quelques gouttes d'hypochlorite de soude, prend une coloration rouge cerise, brune, violette ou quelquefois bleue (indigo) provenant de l'indican urinaire ; le mélange d'acides azotique et phosphomolybdique à l'ébullition, colore l'urine en bleu indigo ; elle décolore l'iodure d'amidon (nitrites), précipite le chlorure de baryum, l'azotate d'argent, les sels de plomb, l'oxalate ammonique.

On a vu précédemment ses propriétés réductrices.

10. — Urines des animaux

L'urine des *carnivores* a la plus grande ressemblance avec celle de l'homme ; elle est d'un jaune clair, très acide, d'une odeur pénétrante spéciale, riche en matériaux solides et notamment en urée, pauvre en acide urique; la densité, généralement plus forte, peut atteindre 1.060 chez les chiens dont l'urine renferme un acide particulier, l'*acide kynurique*.

L'urine des *herbivores* est généralement alcaline, troublée par un précipité de carbonates terreux, de coloration jaune et quelquefois brune, pauvre en phosphates, et de densité assez faible. Elle renferme, à côté de l'urée, de notables proportions d'acide hippurique qui y remplace l'acide urique des carnivores, et d'autres substances aromatiques dont la nature dépend de la composition des aliments.

L'alimentation des herbivores par des matières riches en albumine (céréales, viande) ou la diète, imprime à l'urine excrétée sous l'influence de ce régime tous les caractères de l'urine des carnivores ; inversement, l'urine de l'homme et des carnivores peut devenir semblable à celle des herbivores par une modification correspondante du régime alimentaire (végétariens).

L'urine des *oiseaux*, des *serpents* et d'autres *amphibies couverts d'écailles* (lézards)

se distingue de celle des mammifères par son aspect et sa couleur; elle est boueuse, blanche et se mêle aux excréments dans le cloaque ; cette bouillie se transforme, par la dessiccation, en une matière crayeuse (guano, excréments de serpents) dans laquelle l'acide urique et les urates acides occupent une place aussi importante que l'urée dans l'urine des mammifères. Chez les oiseaux, l'urée ne représente que 2 à 4 p. 100 de l'azote total des urines (Minkowski).

L'urine des *tortues* est gélatineuse, et contient de l'urée, de l'acide hippurique et des grains d'acide urique et d'urates acides; celle des *grenouilles* contient de l'urée, du chlorure de sodium et du phosphate de chaux ; l'urine des *chenilles* et des *papillons*, les excréments des *mouches* sont constitués principalement par de l'acide urique; les excréments des *araignées* renferment de la guanine.

II. — COMPOSITION DE L'URINE HUMAINE

La composition de l'urine est extrêmement complexe; l'urine normale peut être envisagée comme une solution aqueuse de divers corps acides et basiques, minéraux et organiques, combinés entre eux, dont les principaux termes sont: d'un côté, la potasse, la soude, l'ammoniaque, la chaux, la magnésie, l'urée, la créatinine et les bases xanthiques, de l'autre les acides chlorhydrique, phosphorique, carbonique, sulfurique (ordinaire ou à l'état d'éthers sulfoconjugués), urique, oxalique, hippurique et autres acides aromatiques. A côté de ces corps groupés entre eux sous la forme de sels, suivant leur affinité relative et leur masse, se trouvent des matières colorantes et des traces de substances voisines du groupe des albuminoïdes et d'hydrocarbonés.

A l'*état pathologique*, l'on voit s'ajouter à ces parties constituantes normales l'une ou l'autre des substances suivantes, tantôt solubles dans l'urine : matières albuminoïdes, sucres, principes biliaires (sels et pigments), leucine, tyrosine, acides organiques divers, matières alcaptoniques, acétone, matières colorantes anormales, etc., ou, au contraire, des éléments figurés tels que : globules du sang, de pus, produits sécrétés par la muqueuse des voies urinaires, cylindres rénaux, etc.

Les urines contiennent encore des produits spécifiques toxiques (leucomaïnes, toxines), en proportion plus grande à l'état pathologique qu'à l'état normal.

Enfin, l'ingestion accidentelle de matières alimentaires non usuelles est suivie du passage, dans les urines, de ces matières non transformées ou de leurs produits de décomposition.

Bien que l'urée l'emporte en quantité sur tous les autres principes organiques contenus dans l'urine, ces dernières substances ont une grande importance, malgré la très faible proportion de la plupart d'entre elles, en raison de leur qualité de produits de désassimilation résultant soit de phénomènes d'oxydation, soit de dédoublements avec hydratation de matières premières beaucoup plus complexes, telles, par exemple, que les matières albuminoïdes.

On peut distribuer, comme l'a fait Hoppe Seyler le premier, les éléments constituants de l'urine, en quatre classes distinctes :

1° *Corps azotés :* urée, acide urique, créatine (?), créatinine, xanthine, hypoxanthine, hétéroxanthine, paraxanthine, épisarcine, guanine, allantoïne; acide oxalurique, acide sulfocyanique, acides uramiques, acide taurocarbamique ;

2° *Corps de la série grasse :* acides volatils de la série acétique, acide oxalique, dérivés glycuroniques, acide lactique, acide succinique, acide phosphoglycérique, glucose, cystine ;

3° *Corps de la série aromatique :* acide hippurique, acide phénacéturique, acides sulfoconjugués phénoliques (phénol, crésol, pyrocatéchine), de l'indoxyle et du skatoxyle, inosite ;

4° *Corps minéraux :* eau ; acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, carbonique et silicique, combinés à la potasse, la soude, l'ammoniaque, la magnésie, la chaux, le fer, etc.

Dans une cinquième classe, on peut mettre les *corps non sériés*, tels que l'urobiline, la nucleo-albumine (ancienne mucine), les ptomaïnes, etc.

L'urine normale, de densité moyenne 1.020, renferme, par litre, de 40 à 44 grammes de principes fixes (Wurtz, A. Gautier), de 55 à 65 grammes d'après Thomas, parmi lesquels prédomine l'urée (25 à 36 grammes) et le chlorure de sodium (10 à 11 grammes). Voici, d'après A. Gautier (1), les proportions des éléments constituants de l'urine humaine.

Composition de l'urine normale humaine de densité moyenne = 1.020

		QUANTITÉ MOYENNE		
		Par kil. d'urine	Par 24 heures	Par kilogr. du poids du corps (d'après Parkes)
Eau : Par kil. d'urine. 956 gr Par 24 heures... 1.243 gr	....	956 gr	1.243 fr	23,000
Matières organiques : Par kil. d'urine. 28 à 30 gr Pour 24 heures. 36 à 38 gr	Urée....................	25,37	33.00	0,500
	Acide urique............	0,49	0,52	0,008
	Acide hippurique.........	0,50	0,65	0,006
	Créatinine...............	0,80	1,00	0,014
	Corps xanthiques.........	0,04	0,052	»
	Matières colorantes et extractives............	4,5	5,85	0,151
	Acides gras volatils.......			
	Acide oxalique............			
	Phénolsulfates............			
	Indoxyl- et skatoxylsulfates.	très peu.	très peu.	traces
	Acide paraoxyphénylacétique..			
	Glucose..................			
	Mucine, pepsine...........			
	Acides gras, glycérophosphates..............			
Sels minéraux : Par kil. d'urine. 16 à 17 gr Par 24 heures. . 20 à 24 gr	Chlorure de sodium........	10,50	13,65	(Cl) 0,126
	Sulfates alcalins..........	3,10	4.03	(SO^3) 0,030
	Phosphate calcique.........	0,31	0,40	(Ph^2O^5) 0,048
	— magnésique.....	0,45	0,58	»
	Phosphates alcalins........	1,43	1,86	»
	Sels ammoniacaux..........	0,70	0,91	»
	Acide silicique............			
	— azotique..............	traces.	traces.	»
	Gaz (O,CO^2,Az)............			

(1) A. Gautier, *Chimie biologique*, 1892, p. 608.

Le même auteur met en parallèle, d'après les chiffres de Vogel et Kerner, la composition de l'urine, du plasma sanguin et du sérum de la lymphe, pour 100 centimètres cubes.

Composition de l'urine, du plasma du sang et du sérum lymphatique

	URINES	PLASMA SANGUIN	SÉRUM LYMPHATIQUE
Eau	960,00	901,51	957,60
Matières albuminoïdes	»	81,92	32,02
Fibrine	»	8,06	»
Urée	23,30	0,15	3 à 4
Acide urique	0,50	»	»
Chlorure de sodium	11,00	5,35	5,65
Acide phosphorique	2,30	0,19	0,02
— sulfurique	1.20	0,13	0,08
Phosphates terreux	0,80	0,52	0,20

Ce tableau met nettement en évidence l'action éliminatrice de l'excrétion urinaire à l'égard des matières cristallisables contenues dans le sang et la lymphe, lesquelles, comme l'urée, l'acide urique et les sels minéraux autres que le chlorure de sodium, constituent les produits de la désassimilation cellulaire.

Dans l'étude systématique que nous allons faire des principes immédiats qui constituent l'urine, nous abandonnerons l'ancienne division en éléments normaux et anormaux, un certain nombre des premiers ne se trouvant dans l'urine physiologique qu'en très minime quantité, de telle sorte que, par suite de leur augmentation toujours provoquée par une circonstance pathologique, ils deviennent, en réalité, anormaux.

Nous suivrons l'ordre suivant : bases et combinaisons du groupe urique ; — acides amidés ; — acides ; — dérivés phénoliques ; — matières colorantes de l'urine ; — hydrocarbonés ; — matières albuminoïdes ; — diastases ; — matériaux inorganiques ; — sédiments et calculs urinaires ; — substances médicamenteuses ou autres éliminées par les urines.

CHAPITRE III

BASES ET COMBINAISONS DU GROUPE URIQUE

Les composés azotés qui font partie de ce groupe sont : l'urée, l'acide urique, les bases xanthiques, l'allantoïne, la créatinine, l'acide oxalurique, l'acide taurocarbamique.

URÉE

$$CH^4Az^2O = CO\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases}$$

L'urée, carbamide ou carbonyldiamide, est très répandue dans l'organisme animal, mais se trouve surtout accumulée dans l'urine qui est sa voie normale d'excrétion.

Synthèses et préparation de l'urée. — 1° *Union directe de l'acide cyanique et de l'ammoniaque et transformation isomérique de l'isocyanate d'ammonium* (Wœhler) :

$$\underset{\text{Ac. cyanique}}{OCAzH} + \underset{\text{Ammoniaq.}}{AzH^3} = \underset{\text{Isocyan. d'ammon.}}{OCAz.AzH^4} = \underset{\text{Carbonyldiamide.}}{CO\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases}}$$

C'est le premier exemple connu de synthèse d'un composé organique à l'aide d'éléments minéraux.

2° *Action de l'ammoniaque sur le carbonate d'éthyle* (Natanson) :

$$\underset{\text{Carbonate d'éthyle.}}{CO\begin{cases} O.C^2H^5 \\ O.C^2H^5 \end{cases}} + \underset{\text{Ammoniaque.}}{2AzH^3} = \underset{\text{Urée.}}{CO\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases}} + \underset{\text{Alcool.}}{2C^2H^5.OH}$$

3° *Action de l'ammoniaque sur le gaz chloroxycarbonique* (Natanson) :

$$CO\begin{cases} Cl \\ Cl \end{cases} + 2AzH^3 = CO\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases} + 2HCl.$$

Chlor. de carbonyle. — Ammoniaq. — Urée. — Acide chlorhydr.

4° *Déshydratation à 130-140° du carbonate d'ammonium* (Basarow), *ou à 140° du sesquicarbonate d'ammonium du commerce :*

$$CO\begin{cases} O.AzH^4 \\ O.AzH^4 \end{cases} = 2H^2O + CO\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases}$$

Carbonate d'ammon. — Eau. — Urée.

Les modes de production qui précèdent démontrent nettement que l'urée est la diamide de l'acide carbonique.

L'urée se forme, en outre, dans un certain nombre de réactions dont nous citerons les suivantes :

5° *Action de l'oxyde de mercure sur l'oxamide* (Williamson) :

$$C^2O^2\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases} + HgO = CO\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases} + Hg + CO^2$$

Oxamide. — Urée.

6° *Dédoublement de la créatine en urée et sarcosine, sous l'influence des bases :*

$$C^4H^9Az^3O^2 + H^2O = CH^4Az^2O + C^3H^7AzO^2$$

Créatine. — Urée. — Sarcosine.

7° *Dédoublement et oxydation de l'acide urique et de ses dérivés :*

$$C^5H^4Az^4O^3 + H^2O + O \text{ (ac. azotiq.)} = CH^4Az^2O + C^4H^2Az^2O^4.$$

Acide urique. — Urée. — Alloxane.

$$C^4H^2Az^2O^4 + 2H^2O \text{ (bases à 100°)} = CH^4Az^2O + C^3O^5H^2$$

Alloxane. — Urée. — Ac. mésoxalique.

8° *Électrolyse de l'ammoniaque liquide entre des électrodes de charbon* (+) *et de platine* (—) (Millot) (1).

9° *Préparation synthétique par le cyanate d'ammonium* (Wœhler) : — On prépare du cyanate de potassium en fondant ensemble, au contact de l'air, un mélange de cyanure jaune (28 parties) privé par le grillage de son eau de cristallisation, et de bioxyde de manganèse (14 parties) ; le produit concassé, pulvérisé, est épuisé par l'eau *froide* qui dissout le cyanate ; à la solution on ajoute 20 parties de sulfate d'ammonium pur, et l'on évapore à siccité au bain-marie.

(1) Millot, *C. R. Acad. des Sciences*, 10 août 1885, et 12 juillet 1886.

Dans cette opération, le cyanate et le sulfate se transforment, par double décomposition, en sulfate de potassium et cyanate d'ammonium, lequel, en présence de l'eau, s'isomérise et passe à l'état d'urée :

$$\underset{\text{Cyan. de potas.}}{2OCAzK} + \underset{\text{Sulf. d'ammon.}}{SO^4(AzH^4)^2} = \underset{\text{Sulf. de pot.}}{SO^4K^2} + \underset{\text{Isocyan. ammon.}}{2OCAzH^4} = SO^4K^2 + \underset{\text{Urée.}}{2CO\begin{matrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{matrix}}.$$

10° *Extraction de l'urine.* — L'urine concentrée par évaporation (l'urine de chien telle quelle) au bain-marie, le mieux dans le vide, est traitée après refroidissement par un excès d'acide azotique pur exempt de vapeurs rutilantes (décomposent l'urée) ; il se forme une masse cristalline brune d'azotate d'urée qu'on exprime et décolore par cristallisation dans l'eau après traitement par le noir animal, ou encore par l'action d'un peu de chlore ($ClO^3K + HCl$). Le nitrate d'urée incolore, redissous dans l'eau, est traité par un excès de carbonate de baryum jusqu'à cessation d'effervescence. La solution filtrée renferme de l'azotate de baryum et l'urée mise en liberté ; on l'évapore à sec au bain-marie, et le résidu, épuisé par l'alcool absolu et chaud, lui cède l'urée qui cristallise par refroidissement.

Propriétés. — L'urée est un corps incolore, cristallisé en longs prismes aplatis et anhydres souvent cannelés, de saveur fraîche, soluble dans son poids d'eau à 15° ou d'alcool bouillant, dans 5 parties d'alcool froid, presque insoluble dans l'éther. Les solutions sont neutres au tournesol.

Sous l'action de la chaleur, l'urée pure fond à 132°, impure à 120° ; un peu au-dessus de 132°, elle dégage de l'ammoniaque et du carbonate ammonique, et laisse un résidu d'AMMÉLIDE $C^6H^9Az^9O^3$.

Chauffée progressivement jusqu'à 150°-160°, le mieux en présence d'un peu de phénol, et maintenue longtemps à cette température, elle perd de l'ammoniaque et laisse un résidu blanc, cristallin à froid, mélange d'ammélide, de biuret (1) et d'acide cyanurique ou tricyanique :

$$\underset{\text{Urée.}}{2CO\begin{matrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{matrix}} = \underset{\text{Biuret.}}{\begin{matrix} CO\diagup AzH^2 \\ \diagdown \\ \quad AzH \\ \diagup \\ CO\diagdown AzH^2 \end{matrix}} + AzH^3$$

$$\underset{\text{Urée.}}{3CO\begin{matrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{matrix}} = \underset{\text{Ac. cyanurique } C^3Az^3O^3H^3.}{\begin{matrix} CO—AzH—CO \\ | \qquad\qquad | \\ AzH - CO—AzH \end{matrix}} + 3AzH^3$$

Ce résidu, dissous dans l'eau bouillante, laisse déposer par le refroidissement un mélange d'ammélide et d'acide cyanurique cristallisés ; les eaux-mères trai-

(1) Uret, radical monoatomique ($— CO.AzH^2$)'.

tées par l'acétate de plomb qui précipite un peu de cyanurate de plomb, puis par l'acide sulfhydrique pour éliminer l'excès de plomb, et concentrées, fournissent par refroidissement une cristallisation de biuret.

Le BIURET $C^2H^5Az^3O^2$ est un corps solide, blanc, cristallisé avec $1aq$, très soluble dans l'eau et dans l'alcool, fusible à 190° et décomposé au dessus en AzH^3 et acide cyanurique. La solution aqueuse est colorée en rouge par addition de quelques gouttes de sulfate de cuivre et d'un excès de potasse (*réaction dite du biuret*). La solution potassique, traitée par le nitrate d'argent, donne un précipité qui renferme $C^2H^3Ag^2Az^3O^2$.

Sous l'influence des hypochlorites (à chaud) et des hypobromites (à froid), l'urée en solution aqueuse est décomposée presque instantanément en azote et gaz carbonique :

$$CH^4Az^2O + 3ClONa = CO^2 + Az^2 + 3NaCl + 2H^2O$$

Le milieu étant alcalin, l'azote seul se dégage ; mais, au lieu de 371^{cc},4 que doit donner 1 gramme d'urée, on n'obtient que 340 centimètres cubes avec Cl, et 354^{cc},3 avec Br, à moins qu'on n'opère en présence d'une solution de sucre (Méhu, Fauconnier) qui empêche la formation d'un peu de cyanate alcalin (Fenton).

L'acide azoteux (réactif de Millon) détruit lentement l'urée, suivant la formule :

$$\underset{\text{Urée.}}{CH^4Az^2O} + \underset{\text{Ac. azotiq.}}{AzO^3H} + \underset{\text{Ac. azoteux.}}{AzO^2H} = Az^2 + CO^2 + \underset{\text{Acétate ammoniaq.}}{AzO^3.AzH^4} + H^2O$$

L'acide azotique pur et froid est, sur l'urée, sans action autre que celle de la formation de nitrate d'urée.

Le permanganate de potassium, en présence d'un excès d'alcali, décompose l'urée avec dégagement d'azote et production d'un carbonate.

L'urée fixe les éléments de l'eau, pour régénérer le carbonate d'ammonium dont elle est la diamide, dans les circonstances suivantes :

1° Par abandon prolongé de sa solution aqueuse à la température ordinaire, ou rapidement quand on chauffe cette solution sous pression à 140° (Pelouze), à 180° (Cazeneuve et Hugounenq) (1) :

$$\underset{\text{Urée.}}{CO\left\{\begin{matrix}AzH^2\\AzH^2\end{matrix}\right.} + \underset{\text{Eau.}}{2H^2O} = \underset{\text{Carbonate d'ammonium.}}{CO\left\langle\begin{matrix}O.AzH^4\\O.AzH^4\end{matrix}\right.}$$

2° Par ébullition à 100° de la solution aqueuse en présence des acides concentrés ou des alcalis, avec dégagement d'acide carbonique dans le premier cas, d'ammoniaque dans le second :

(1) Cazeneuve et Hugounenq, *C. R. Acad. des Sciences*, t. XCVII, p. 48, 1883, et *Bull. Soc. ch.* t. XLVIII, p. 82, 1887.

$$CH^4Az^2O + H^2O + SO^4H^2 = SO^4(AzH^4)^2 + CO^2$$
Urée. Ac. sulfur. Sulfate d'ammon. Ac. carbon.

$$CH^4Az^2O + 2KOH = CO^3K^2 + 2AzH^3$$
Urée Potasse. Carb. de pot. Ammoniaq.

3° Par abandon de la solution d'urée ensemencée avec certains microbes urophages dont on connaît au moins quatre espèces : — *a*) *Ferment de l'urée* de Pasteur, identique au *Micrococcus ureæ* de Van Tieghem; le plus répandu, se présente sous forme de globules sphériques réunis en chapelets plus ou moins longs; — *b*) *Bacillus ureæ* de Miquel, en longs filaments; — *c*) une *mucédinée* de la famille des Aspergillus; — *d*) *Bactérium* de Bouchard, en articles allongés et cylindriques souvent soudés bout à bout en nombre variable; existerait, suivant son inventeur, dans presque toutes les urines pathologiques.

Ces divers organismes microscopiques sécrètent tous un ferment soluble, une zymase précipitable par l'alcool et isolée par Musculus, laquelle hydrate l'urée. D'après Richet, la muqueuse de l'estomac possède aussi cette propriété.

Les diverses réactions qui précèdent ont été appliquées au dosage de l'urée dans les urines, le sang, les eaux (1), etc.

L'urée forme, avec les acides forts, des pseudo-sels bien cristallisés résultant de l'union d'une molécule d'urée avec 1 molécule d'acide monobasique et conservant toute l'acidité de ce dernier, de telle sorte qu'ils rougissent le tournesol et sont décomposés facilement même par les carbonates terreux qui saturent l'acide et mettent l'urée en liberté; tels sont :

le nitrate d'urée $CH^4Az^2O.AzO^3H$, cristallisé en lamelles peu solubles dans l'eau froide;
l'oxalate d'urée $(CH^4Az^2O)^2.C^2O^4H^2$, aussi peu soluble;
le chlorhydrate d'urée $CH^4Az^2O.ClH$, déliquescent.

Les solutions aqueuses d'urée montrant un pouvoir dissolvant notable à l'égard de l'acide urique, Rüdel (2) admet que l'urine contient normalement la combinaison

urate d'urée $CH^4Az^2O.C^5H^4Az^4O^3.H^2O$

analogue aux sels minéraux qui précèdent, et que c'est sous cette forme qu'a lieu l'excrétion de l'acide urique libre, que son coefficient de solubilité dans l'eau serait insuffisant à maintenir en dissolution. L'existence de cette combinaison nous donne la raison pourquoi il faut toujours employer un excès d'acide minéral dans la précipitation de l'acide urique, laquelle, malgré cela, est encore très lente.

L'urée se combine avec la plupart des oxydes métalliques pour donner des combinaisons définies; ainsi elle s'unit à 2, 3 ou 4 molécules d'oxyde mercurique et forme des combinaisons insolubles.

L'urée s'unit également à divers sels, tels que nitrate de soude, nitrate d'argent,

(1) Musculus, *C. R. Acad.*, t. LXXXII, p. 333, 1876, et *Pflüger's Archiv*, t. XII, p. 214; — Miquel, *C. R. Acad.*, t. CXI, p. 501, 1890.

(2) Rüdel, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm*, t. XXX, p. 469-478, et *Jahresber. f. Thierch.* p. 199, 1892.

chlorure sodique, etc.; la simple évaporation de l'urine détermine souvent la formation, dans le liquide concentré et refroidi, de cristaux en tables hexagonales rhombiques renfermant $CH^4Az^2O.NaCl.H^2O$ (Ultzmann et Hofmann).

Ces cristaux sont faciles à obtenir et à observer au microscope par simple évaporation de quelques gouttes d'urine sur la lame porte objet. Poehl (1) croit que l'urée est éliminée dans l'urine, non pas à l'état libre, mais sous la forme de ce sel double [urée + chlorure de sodium + H^2O] ou de chlorhydrate d'urée.

Les solutions très étendues d'urée et de nitrate mercurique neutre donnent, par leur mélange, un précipité blanc, lourd, soluble dans l'acide nitrique, insoluble dans les bases, qui répond à la formule:

$$2CH^4Az^2O.(AzO^3)^2Hg.3HgO \text{ (Liebig).}$$

Réactions caractéristiques de l'urée. — 1° Formes microscopiques des cristaux d'urée, d'azotate ou d'oxalate d'urée. — 2° Réaction du biuret avec le résidu de la calcination de l'urée dans un tube à 180°, jusqu'à cessation de dégagement d'ammoniaque. — 3° Réaction du furfurol: un cristal d'urée est recouvert successivement d'une goutte d'une solution aqueuse concentrée de furfurol, puis d'une goutte d'acide chlorhydrique de D = 1,10; il se développe rapidement une série de teintes successives, jaune, verte, bleue, violette, puis pourpre, auxquelles succède un précipité noir (Schiff) (2).

Urées composées. — On a prétendu que l'urine normale renfermerait, à côté de l'urée ordinaire, des traces de *méthylurée* $CO\langle^{AzH.CH^3}_{AzH^2}$; mais rien ne le démontre avec certitude. En revanche, Schmiedeberg (3) a trouvé, dans l'urine du chien, de très petites quantités d'éthylurée $CO\langle^{AzH.C^2H^5}_{AzH^2}$, après ingestion de carbonate d'éthylamine.

Présence de l'urée dans l'organisme

L'urée est l'élément caractéristique de l'urine des mammifères et surtout des carnivores, et le plus important, comme quantité et signification physiologique, parmi les corps azotés qu'elle renferme. En calculant tout l'azote organique contenu dans l'urine à l'état d'urée [14 d'Az = 30 d'urée], l'urine de l'homme sain, dans les conditions normales de l'existence et avec un régime mixte, en contient de 2,5 à 3,2 p. 100, soit 22 à 35 grammes pour les 24 heures (Huppert). On a trouvé également de l'urée dans le sang normal de l'homme et des animaux (Dumas, Prévost), le chyle, la lymphe (Wurtz), le liquide amniotique,

(1) Poehl, Einvirkung des Spermins bei harnsaurer Diathese, *Zeitsch. f. klin. Med.* t. XXVI, fasc. 1 et 2. — Extrait, p. 26.
(2) Schiff, *Ber. der chem. Gesellsch.*, t. X, p. 773, 1877.
(3) Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. VIII, p. 5, 1878.

l'humeur aqueuse, l'humeur vitrée, la bile, la sueur, le foie, la rate, les reins, les poumons, les muscles, le cerveau, et, à l'état pathologique, dans presque tous les liquides et les organes des urémiques (salive, sueur, lait, liquides hydropiques, suc intestinal, etc.). L'urine des oiseaux n'en contient que 2 à 4 p. 100 (Minkowski).

Rôle physiologique de l'urée

L'urée est un produit de déchet dont l'origine albuminoïde explique l'importance, au point de vue de l'appréciation de l'intensité de la désassimilation animale (1). C'est en effet sous cette forme qu'a lieu la majeure partie de l'excrétion de l'azote ; mais, comme les autres éléments azotés de l'urine représentent environ 16 p. 100 de l'azote total excrété (Pflüger et Bohland), le dosage de l'urée, utilisé depuis longtemps pour suivre les variations physiologiques et pathologiques que peuvent éprouver les combustions dans l'organisme, ne donne pas l'expression rigoureusement exacte, mais seulement approchée, de l'assimilation et de la désassimilation des albuminoïdes de l'économie.

Origine et mode de formation de l'urée dans l'organisme

L'urée provient certainement des matières albuminoïdes de l'économie animale, ainsi que le prouve la corrélation entre l'alimentation carnée exclusive et l'augmentation énorme de l'urée dans l'urine, d'une part, d'autre part la persistance de la sécrétion de l'urée pendant le jeûne absolu. De ces matières albuminoïdes, les unes font partie intégrante de nos tissus et, en particulier, du muscle, mais une quantité notable se trouve en dissolution dans le sang, provient des peptones de la digestion stomacale et intestinale, et constitue ce que l'on a nommé l'*albumine circulante* (Voit) ; d'après Fick, la plus grande partie de l'urée proviendrait de cette dernière, sans qu'on puisse nier cependant la transformation de l'albumine solide fixée dans les tissus, ainsi que le démontre la continuité de la sécrétion dans l'inanition.

Les 100 grammes d'albumine absorbés en moyenne, dans les 24 heures, par l'homme adulte, contiennent environ 16 grammes d'azote et correspondent, par suite, à $16 \times \frac{30}{14} = 34$ grammes d'urée.

Par quel processus l'urée dérive-t-elle des matières albuminoïdes ? On l'a considérée pendant longtemps comme un produit d'oxydation direct, en se basant sur le fait que l'acide urique et ses dérivés, la xanthine, la guanine et d'autres matières azotées, que l'on a envisagées comme des termes intermédiaires entre l'albumine et l'urée, donnent naissance à cette dernière par oxydation, ainsi que sur la formation d'urée dans l'oxydation des matières albuminoïdes par le per-

(1) Consulter à ce sujet : Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, 1888, t. XXV, p. 232 : « Ueber die Kost eines Vegetariers. »

manganate de potassium (Béchamp) (1), Ritter (2). Mais, outre que les matières azotées énumérées précédemment ne doivent plus être considérées exclusivement comme des produits *vers l'urée*, et malgré l'augmentation de l'urée observée par Wœlher et Frerichs après ingestion ou injection intraveineuse d'acide urique (3), Stœdeler, Lœw, Tappeiner ont contesté les résultats de Béchamp et de Ritter, et Lossen a démontré que la prétendue urée obtenue et capable de former un nitrate cristallisable n'est autre que la guanidine (4). La formation de l'urée dans l'économie paraît donc résulter d'un processus plus complexe que l'oxydation directe des matières protéiques.

Tous les physiologistes sont d'accord pour admettre, comme résultat de l'expérience, qu'entre l'albumine et l'urée il se forme un certain nombre de produits intermédiaires par dédoublements et oxydation simultanés, desquels dérive l'urée en fin d'analyse. Schutzenberger a été conduit, par ses recherches sur la décomposition de l'albumine en présence de la baryte et de l'eau, au-dessus de 100°, à envisager les matières albuminoïdes comme des combinaisons complexes d'urée et d'oxamide, se dédoublant par hydratation en donnant l'urée comme terme ultime ; sans contester l'importance de cette théorie, nous allons voir qu'on ne peut cependant nier le rôle des oxydations, tout au moins à l'égard des produits de dédoublement.

En effet, dans certains cas pathologiques tels que l'atrophie aiguë du foie, l'intoxication par le phosphore, on voit certains de ces produits, qui manquent dans les excrétions normales, faire leur apparition dans les urines et y remplacer une certaine quantité d'urée; tels sont la leucine et la tyrosine (Friedrichs) (5) dont la décomposition avec tendance vers l'urée paraît ainsi être entravée. Or, si l'on n'a pu réaliser cette transformation au laboratoire, du moins Schultzen et Nencki (6) ont-ils observé que l'ingestion de glycocolle et de leucine est suivie d'une augmentation de l'urée qui correspond exactement à l'azote contenu dans les corps ingérés, et Salkowski (7) est arrivé à la même conclusion après ingestion d'alanine et de sarcosine. Knieriem (8) a observé la transformation de l'acide aspartique en urée, dans les mêmes conditions. Il paraît impossible de contester l'intervention des oxydations dans la transformation en urée des composés acides amidés énumérés précédemment; car la non-augmentation de l'acide sulfurique urinaire n'autorise pas l'hypothèse d'une exagération dans la désassimilation des tissus.

Cependant certains corps amidés qui proviennent également de matières albuminoïdes, tels que la tyrosine, la taurine, passent dans les urines non décomposés, mais transformés par la fixation dans l'organisme du groupe OCAzH (acide

(1) Béchamp, *Ann. de Ch. et de Phys.* (3), t. LXVIII, p. 348.
(2) Ritter, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXIII, p. 1219.
(3) Voir, sur la transformation de l'acide urique en urée, le résumé des travaux antérieurs par Zabelin, *Liebig's Ann.*, vol. suppl. 2, p. 326, 1862 et 1863.
(4) Lossen, *Liebig's Annalen d. Ch. u. Pharm.*, t. CCI, p. 369, 1880.
(5) Friedrichs, *Klinike der Leberkrankheiten*, Braunschweig, 1858.
(6) Schultzen et Nencki, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VIII, p. 124, 1872.
(7) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 100, 1879.
(8) Knieriem, *Zeitsch. f. Biol.*, t. X, p. 279, 1874.

cyanique ou carbimide) en uramides acides tels que l'acide taurocarbamique, par exemple :

$$\begin{matrix} CH^2.AzH^2 \\ | \\ CH^2.SO^2.OH \end{matrix} + OCAzH = \begin{matrix} CH^2.AzH.CO.AzH^2 \\ | \\ CH^2.SO^2.OH \end{matrix}$$

Taurine. Ac. cyanique. Ac. taurocarbamique.

En résumé, il paraît très plausible d'admettre que c'est par des phénomènes successifs ou concomitants de dédoublement et d'oxydation que l'urée prend naissance aux dépens des matières albuminoïdes ; mais il est encore impossible de préciser le procédé de cette oxydation. Et l'on a pu émettre à ce sujet trois hypothèses qui font dériver l'urée, en fin de compte, de trois produits d'oxydation différents, tous trois azotés, savoir : l'acide cyanique, l'acide carbamique et l'ammoniaque.

1° Salkowski (1) et H. Seyler (2) admettent la formation de l'urée grâce à la production, comme dernier dérivé par oxydation des matières protéiques, de l'*acide cyanique* dont deux molécules naissantes s'uniraient, avec élimination d'acide carbonique, suivant la formule que propose Salkowski :

$$2OCAzH + H^2O = CO\begin{matrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{matrix} + CO^2$$

Ac. cyanique Eau. Urée. Ac. carboniq.

L'hypothèse de H. Seyler et de Salkowski est uniquement basée sur ce fait que la fusion potassique des matières albuminoïdes donne de l'acide cyanique qui devrait prendre naissance aussi dans l'économie pour expliquer la transformation des acides amidés (taurine) en uramides acides (acide taurocarbamique), lesquels passent dans les urines ; elle paraît peu s'accorder avec les conditions qui régissent les combustions dans notre organisme et qui ne sont rien moins que favorables à la production de l'acide cyanique par une simple oxydation.

2° Drechsel (3) a prétendu que l'urée provient de l'*acide carbamique* dont il a constaté la présence dans le sang. Après avoir constaté la formation d'acide carbamique dans l'oxydation du glycocolle en milieu alcalin, l'auteur conclut, de diverses recherches, que cet acide prend naissance partout où ont lieu les combustions de matières organiques azotées en milieu alcalin, et, plus généralement encore, partout où l'acide carbamique et l'ammoniaque se trouvent à l'état naissant :

$$CO^2 + 2AzH^3 = CO\begin{matrix} \diagup O.AzH^4 \\ \diagdown AzH^2 \end{matrix}$$

Carbamate d'ammonium.

(1) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. I, p. 26, 1877.
(2) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 809 et 810. 1881.
(3) Drechsel, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. XVI, p. 180 ; et *Physiol. Chem.* de Hoppe-Seyler, p. 433.

La formule suivante montre que la réaction de formation de l'urée aux dépens de ce carbamate d'ammonium serait une déshydratation :

$$CO\begin{cases}O.AzH^4\\AzH^2\end{cases} = H^2O + CO\begin{cases}AzH^2\\AzH^2\end{cases}$$

Carbamate ammoniq. Urée.

La théorie de Drechsel a été combattue par Hofmeister (1) qui a contesté la valeur du procédé employé pour caractériser l'acide carbamique. Mais, plus récemment, Drechsel (2) a démontré d'une manière indiscutable la présence de l'acide carbamique à l'état de sel calcique, dans l'urine fraîche du cheval ; et il en conclut que les carnivores se distinguent des herbivores en ce que, chez eux, le carbamate ammonique devient urée par perte d'eau, tandis que, chez les herbivores, il est excrété sous sa forme primitive et contribue à l'alcalinité des urines. D'autre part, Abel et Muirhead (3) ont observé que l'ingestion d'eau de chaux à haute dose détermine, chez l'homme aussi bien que chez le chien, l'excrétion d'une urine alcaline qui se comporte comme une solution étendue de carbamate de calcium, c'est-à-dire dégage à l'air beaucoup d'acide carbonique et de l'ammoniaque, en même temps qu'il se précipite du carbonate de chaux, d'après la formule :

$$(H^2Az.CO^2)^2Ca + H^2O = CO^2 + AzH^3 + CO^3Ca$$

Carbamate calcique. Carbon. de calc.

Dans ce cas, l'économie humaine et animale utilise l'acide carbamique qui y prend naissance, pour assurer l'excrétion de la chaux résorbée en excès.

3° Enfin, dans une dernière théorie plus généralement admise aujourd'hui et plus plausible, on dit que l'oxydation des produits azotés de l'organisme se poursuit, comme il est naturel, jusqu'à la production des deux termes ultimes, *acide carbonique* et *ammoniaque*, et que le carbonate d'ammonium en résultant donne l'urée par déshydratation.

Cette déshydratation ne soulève aucun argument sérieux contre sa réalisation pratique, puisque c'est de même façon que les peptones se retransforment en albumine à leur passage à travers la paroi du tube digestif, que les glucoses donnent naissance au glycogène du foie et des muscles, et que ces modifications chimiques ne peuvent tenir qu'à l'activité spéciale de certaines cellules de l'organisme animal. D'autre part, la présence de l'ammoniaque dans le sang (Hallerworden, Coranda, etc.) est démontrée, et l'on a réalisé au laboratoire la transformation du carbonate d'ammonium en urée.

Knieriem (4) a annoncé, le premier, que l'ingestion de chlorhydrate et de nitrate d'ammonium était suivie, chez le chien et chez l'homme, d'une augmentation

(1) Hofmeister, *Pflüger's Arch.*, t. XII, p. 337, 1876.
(2) Drechsel, *Du Bois Raymond's Arch.*, 1891, p. 236.
(3) Abel et Muirhead, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. XXXI, p. 15, 1892.
(4) Knieriem, *Zeitsch. f. Biol.*, t. X, p. 263, 1874.

de l'urée dans l'urine ; Salkowski (1) a vérifié le fait chez le lapin, mais non chez le chien, à moins cependant que, comme l'a fait Munk (2), on ne rende l'urine du chien alcaline comme celle du lapin, par une alimentation végétale, auquel cas le chlorhydrate d'ammonium ingéré passe, pour une notable partie, transformé en urée.

Dans ces conditions, on évite l'action nuisible à la production d'urée de l'acide chlorhydrique (et des acides forts) qui, par sa grande affinité pour l'ammoniaque, l'empêche de se combiner à l'acide carbonique et détermine, chez l'homme et le chien, son excrétion en nature dans l'urine à l'état de chlorhydrate ammonique, ainsi que l'ont démontré Walter (3) et Coranda (4). Aussi Hallervorden (5), substituant le carbonate d'ammoniaque aux sels ammoniacaux à acides forts, a-t-il pu observer constamment, chez le chien, une augmentation correspondante de l'urée, ce qu'ont vérifié ensuite Feder et Voit (6).

On doit donc admettre l'augmentation de l'excrétion de l'urée après l'ingestion de sels ammoniacaux et surtout du carbonate.

Feder a prétendu que cette augmentation tenait non à une transformation des sels ammoniacaux, mais à une exagération des phénomènes de désassimilation de l'albumine ; mais Salkowski, puis Feder lui-même et Voit (7) ont démontré que l'ammoniaque ingéré à l'état salin servait pour une grande partie à la formation de l'urée. Et, d'ailleurs, Schmiedeberg (8) a constaté, dans l'urine du chien, la présence d'éthylurée après administration de carbonate d'éthylamine. Comment s'effectue cette transformation ?

D'après Salkowski, la déshydratation du carbonate d'ammonium est peu plausible ; les faits lui semblent favorables à l'hypothèse de la production cyanique de l'urée en présence de l'ammoniaque, d'après la formule :

$$\underset{\text{Ac. cyanique.}}{2OCAzH} + \underset{\text{Ammoniaq.}}{2AzH^3} = \underset{\text{Urée.}}{2CO\begin{cases}AzH^2\\AzH^2\end{cases}}$$

De cette discussion il résulte que l'urée est certainement le principal produit de désassimilation des matières albuminoïdes, mais que nous en sommes toujours réduits à des hypothèses sur les corps intermédiaires desquels elle pourrait directement provenir; celle qui paraît le plus plausible repose sur la déshydratation du carbonate ammonique, sans que l'on puisse, d'ailleurs, refuser toute valeur à celles qui font provenir l'urée des amides-acides ou de l'acide carbamique.

(1) Salkowski, *Maly's Jahresb.*, t. VII, p. 222, 1877, et t. VIII, p. 169, 1878.
(2) Munk, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. II, 1877.
(3) Walter, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. VII, p. 148, 1877.
(4) Coranda, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. XII, p. 76, 1880.
(5) Hallervorden, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. X, p. 124, 1879.
(6) Feder et Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XVI, p 177, 1880.
(7) Feder et Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XVI, p. 177, 1880, et *Maly's Jahresb.* t. X, p. 231.
(8) Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. VIII, p. 1.

Lieu de formation de l'urée

L'urée provenant de la désassimilation des principes azotés de l'organisme, il semblerait qu'elle doive prendre naissance dans tous les tissus en voie de désintégration et particulièrement dans les MUSCLES qui forment 40 p. 100 du poids du corps entier, pour, de là, être recueillie par le sang et éliminée par les reins; on trouve, en effet, de l'urée dans la lymphe.

Mais on a observé depuis longtemps que le tissu musculaire ne renferme pas plus d'urée que la proportion correspondante au sang qui l'irrigue (Demant, recherche sur 5 kilogrammes de muscles de cheval). Plus tard Schrœder (1) a fait circuler du sang contenant du carbonate ammonique à travers le train postérieur d'un chien tout récemment tué, et, malgré les mouvements spontanés observés dans les pattes de derrière, il n'a pas trouvé plus d'urée après 4 heures de circulation artérielle qu'au commencement de son expérience.

Enfin, tout récemment, Kaufmann (2) a démontré, par l'analyse du sang artériel et veineux du masséter du cheval en activité, que le lieu de formation de l'urée ne réside pas dans le muscle, les deux sangs contenant très sensiblement la même quantité d'urée. On est donc conduit à admettre, avec la plupart des physiologistes, que l'urée se produit dans un ou divers organes spéciaux, tels que le foie et la rate.

Hoppe Seyler (3) est le seul aujourd'hui qui semble encore soutenir la formation de l'urée dans le REIN. Il n'en est rien; car la ligature des uretères, mais surtout l'extirpation des reins, déterminent l'accumulation de l'urée dans le sang et les divers organes (Voit, Meissner, Gréhant, Schrœder), et n'empêchent pas la transformation en urée d'un sel ammoniacal ingéré (Schrœder) ; de plus, la néphrotomie unilatérale, bien que diminuant de moitié la surface de l'organe d'excrétion, n'exerce aucune influence sur la quantité d'urée qui est éliminée en totalité par le rein conservé (Rosenstein). Enfin, la circulation artificielle, dans un rein extirpé, de sang additionné de carbonate d'ammoniaque, n'augmente pas la proportion d'urée contenue dans le sang primitif (Schrœder) (4).

En se basant sur les expériences de Gscheidlen qui a trouvé plus d'urée dans la RATE que dans le sang, et celles de Gréhant et Quinquaud (5) qui ont démontré que le sang de la veine splénique contient plus d'urée que celui de l'artère correspondante, il semble qu'on ne puisse refuser à la rate un certain rôle dans la production de l'urée.

Heynsius et Kuthe ont émis, les premiers, l'opinion que le lieu principal de formation de l'urée devait siéger dans le FOIE ; Meissner (6) a fait observer que, dans l'atrophie jaune aiguë du foie, l'urée disparaissait de l'urine, remplacée par la leucine et la tyrosine. Stolnikow a constaté que l'électrisation du foie, chez

(1) Schrœder, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. XV, p. 364, 1882, et t. XIX, p. 373, 1885.
(2) Kaufmann, *C. R. Soc. de Biol.*, 2 mars 1895.
(3) Hoppe-Seyler, *Physiol. Chem.*, p. 902.
(4) Schrœder, *loc. cit.*
(5) Gréhant et Quinquaud, *Journ. de l'Anat.*, 1884.
(6) Meissner, *Zeitsch. f. rationn. Mediz.*, N. S., t. XXXI, p. 234.

l'homme et le chien, était suivie d'une augmentation d'urée dans l'urine, et que l'urée prenait encore naissance, sous la même excitation, dans un mélange de foie frais haché et de sang défibriné.

Hallervorden (1) et Stadelmann (2) ont démontré que, dans la cirrhose interstitielle avec atrophie des cellules hépatiques, en même temps qu'on observe une diminution de l'urée, on trouve dans l'urine une augmentation des sels ammoniacaux, de telle sorte que si l'homme sain sécrète dans les 24 heures $0^{gr},4$ à $0^{gr},9$ d'ammoniaque, on en trouve jusqu'à $2^{gr},5$ dans la cirrhose hépatique. Des faits analogues ont été observés par Stöqvist (3) dans la cirrhose atrophique ou hypertrophique, dans l'intoxication phosphorée aiguë, dans la plupart des tumeurs du foie, et Weintraud (4) a démontré que, dans la cirrhose du foie suffisamment avancée, les sels ammoniacaux ingérés (citrate) ne sont plus transformés en urée.

Schrœder (5), en faisant circuler à travers le foie vivant du sang contenant du carbonate d'ammoniaque et introduit par la veine porte, a trouvé dans le sang sortant du foie une plus forte proportion d'urée.

Enfin, par une série de dosages comparatifs de l'urée dans le sang artériel et veineux, dans le sang avant et après l'isolement du foie et du rein, dans les divers tissus des animaux tués par hémorrhagie, Kauffmann (6) a été amené à conclure que, si la formation de l'urée appartient à tous les tissus, le foie en est le foyer le plus actif chez l'animal à jeun.

Toutes ces observations et expériences, et le fait que le foie est un foyer de désassimilation très active, conduisent évidemment à admettre que l'urée se forme dans le foie (7); mais la persistance du chiffre élevé d'urée dans l'urine de certains cas de dégénérescence phosphorée où il atteint encore 85 p. 100 du chiffre normal, ou de cirrhose atrophique (84,6 p. 100), semble indiquer, suivant Stöqvist, que le foie n'est pas le seul, *ni même le plus important* organe de production de l'urée dans l'économie humaine.

Pour A. Gautier (8), le mécanisme de la formation de l'urée consiste en une véritable fermentation anaérobie produisant le dédoublement par hydratation des matières azotées amenées par le sang au foie, et siégeant dans la partie protoplasmique des cellules hépatiques. Ce dédoublement anaérobie, d'ailleurs commun au protoplasma de la plupart des cellules de l'organisme, donne naissance non seulement à l'urée, mais aussi à des éléments très réducteurs et très toxiques comme les toxines, les matières extractives, les ptomaïnes, les matières colorantes. A l'exception de l'urée et des corps azotés correspondants directement éliminés par les urines, les produits de la désintégration directe des

(1) Hallervorden, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. XII, p. 237, 1880.
(2) Stadelmann, *Deuetch. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 526, 1883.
(3) Stoqvist, *Jabr. f. Thierch.* t. XXII, p. 206, 1892.
(4) Weintraud, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, t. XXXI, p. 30, 1892.
(5) Schrœder, *Arch. f. exper. Path.* t. XIX, p. 373, 1885.
(6) Kauffmann, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVIII, p. 937, 1894.
(7) Il y a lieu de mentionner l'idée émise par Edlefsen (*D. Archiv f. klin. Med.* t. XXIX, p. 432) que la destruction de l'hémoglobine des globules rouges du sang serait l'un des principaux facteurs de l'urée fabriquée dans le foie.
(8) A. Gautier, *C. R. Acad. des Sciences*, t. CXVIII, p. 902, 1894.

matières protéiques, dans le protoplasma anaérobie (1[re] phase), sont ensuite soumis à l'oxydation (2[e] phase) dans la partie périphérique des cellules. L'auteur base sa théorie sur l'observation de Richet que le foie fraîchement pris sur un animal vivant, outre qu'il jouit de propriétés réductrices démontrées par les réactions colorées d'Ehrlich, continue pendant cinq à six heures à fabriquer de l'urée, alors même qu'il est préservé sous une couche de paraffine fondue du contact de l'air, et sur la présence de l'hydrogène libre dans les gaz extraits par Gréhant des vaisseaux d'animaux sains.

La théorie de Gautier trouve encore un appui en Drechsel (1) qui, se basant sur la formation de l'urée caractérisée chimiquement, par un processus de dédoublement hydrolytique de la caséine traitée par l'acide chlorhydrique et le chlorure de zinc, suivant la méthode de Hlasiwetz et Habermann, calcule que, dans l'organisme, 100 parties d'albumine peuvent donner par simple dédoublement sans oxydation 3,8 parties d'urée sur les 34,3 d'urée totale qu'elle fournit; mais il n'en reste pas moins 8/9 qui résultent de processus d'oxydation successifs.

Élimination de l'urée

Après sa formation dans l'organisme, et quel que soit le lieu où elle prenne naissance, l'urée est recueillie par le sang veineux, transportée jusqu'aux reins, excrétée par l'épithélium des canalicules et, en particulier, des canaux contournés, entraînée par le courant liquide qui sort des glomérules, et, enfin, excrétée avec l'urine. On a prétendu que, dans certains cas pathologiques, tels que l'urémie, le choléra, elle éprouvait une transformation partielle dans le sang en carbonate d'ammonium. Après ce que nous avons vu de l'origine de l'urée, il semble que c'est l'inverse qui a lieu, c'est-à-dire une non-transformation du sel ammoniacal en urée.

L'obstruction des reins (néphrites, ligature des uretères) ou leur extirpation (néphrotomie) est rapidement suivie des accidents caractéristiques de l'urémie : coma, délire, vomissements, crampes, accidents d'éclampsie, etc. On les a attribués tout d'abord à la rétention de l'urée (Gallois, Hammond, Picard, etc.,); mais Feltz et Ritter ont montré qu'ils étaient dus à l'ammoniaque et non à l'urée chimiquement *pure;* puis Gréhant et Quinquaud n'ont observé d'accidents qu'après injection veineuse de quantités très fortes d'urée (3 grammes par kilogramme chez le chien). D'ailleurs, on ne peut invoquer la rétention de l'urée chez les oiseaux, qui sont cependant sujets à des accidents urémiques.

On a prétexté aussi la présence du carbonate d'ammonium qui proviendrait de l'hydratation de l'urée dans le sang (Frerichs) ; mais, outre que cette transformation ne se produit pas dans le sang, et seulement dans les sérosités intestinales (Feltz et Ritter) qui contiennent alors de l'urée, les accidents de l'ammoniémie se distinguent de ceux de l'urémie par l'absence de coma et la prédominance des phénomènes d'excitation (Oppler, Munk).

Feltz et Ritter, dans leurs recherches sur l'*urémie expérimentale*, ont attribué

(1) Drechsel, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 3096, 1890.

les accidents à la rétention des sels de potassium. Puis on a fait intervenir l'acide urique, la créatinine, les matières xanthiques, etc., sans que l'expérience ait pu leur attribuer un rôle bien net.

Il semble donc que les accidents de l'urémie sont sous la dépendance d'un ensemble d'éléments urinaires dont il est encore impossible de distinguer exactement l'action pour chacun d'eux ; mais nous verrons que, parmi ces éléments, les leucomaïnes physiologiques paraissent jouer le principal rôle.

Variations physiologiques de l'urée

L'étude des variations de l'urée dans les urines soulève immédiatement une objection capitale relativement aux procédés de dosage employés, les réactions utilisées pouvant encore se produire avec des éléments autres que l'urée, de telle sorte que, pour avoir une valeur absolue, une semblable discussion ne devrait porter que sur des chiffres réellement comparables, c'est-à-dire obtenus par une méthode d'analyse identique (1), ce qui, malheureusement, n'est pas souvent le cas, même pour un observateur déterminé.

Les causes sont multiples de ces variations et peuvent être : le sexe, l'âge, le volume de l'excrétion, l'alimentation, l'état de repos ou de mouvement, la température extérieure, etc.

1° ***Influence du sexe et de l'âge.*** — En poids absolu, l'excrétion de l'urée des 24 heures est plus grande chez l'homme que chez la femme (2), et chez celle-ci que chez l'enfant ; au contraire, rapportée à l'unité de poids du corps, elle est plus considérable chez l'enfant que chez l'adulte.

EXCRÉTION DE L'URÉE EN 24 HEURES

SEXE ET AGE	URÉE TOTALE en 24 heures	QUANTITÉ par kilogr. de poids vif
Nouveau-né (1er jour)	0gr,902	0gr,205
d° (10e jour)	»	0 ,26
Garçons (de 3 à 6 ans)	14gr à 16gr,5	1gr,02 à 1gr,09
Filles (de 3 à 5 ans)	13 — 14 ,5	0gr,980
Garçons (de 7 à 9 ans)	18 — 20 ,0	0 ,810
Femme adulte	16 à 28gr (moyenne : 25)	0 ,400
Homme adulte	22 à 43 (moyenne : 34)	0 ,500 0gr,37 à 0gr,68 (Vogel)

Chez le nourrisson, la sécrétion relative reste sensiblement constante du dixième jusqu'au soixantième jour, et se trouve, avec celle de l'adulte, dans le rapport de 1 à 1,4-2,3.

Dans la vieillesse, la proportion d'urée diminue sensiblement ; en somme,

(1) Voir « Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme », *Encyclopédie* t. IX : 2e sect. (2e fascic.) p. 63 et suivantes.

(2) Yvon et Berlioz ont trouvé, comme moyenne de 347 analyses d'urines, chez l'homme sain, relevées dans la littérature scientifique, le chiffre de 21gr,70 d'urée pour 24 heures, et chez la femme (moyenne de 314 analyses) celui de 19gr,28 (*Revue de Médecine*, 1888).

l'urée rapportée à l'unité de poids du corps diminue avec les progrès de l'âge. Uhle donne les moyennes suivantes:

De 3 à 6 ans..	1 gramme environ	par kilogr. de poids vif.
De 8 à 11 ans.	0gr,8	—
De 12 à 16 ans.	0gr,4 à 0 ,6	—
Adulte........	0gr,37 à 0 ,6	—

2° ***Volume de l'excrétion urinaire.*** — La quantité d'urée varie sensiblement dans le courant d'une journée, comme le volume de l'urine, de telle sorte que les deux courbes correspondantes sont à peu près parallèles; il en est autrement pour l'urine des 24 heures, qui renferme d'autant plus d'urée totale qu'elle est plus abondante, ce que l'on doit attribuer à une action d'entraînement telle qu'une urine dense, concentrée, riche en urée, mais peu abondante, enlève à l'organisme moins d'urée qu'une urine légère, mais d'un volume beaucoup plus considérable (Fränkel, Mayer, Oppenheim).

3° ***Influence du régime alimentaire.*** — C'est l'alimentation qui exerce l'influence la plus manifeste sur la sécrétion de l'urée; elle augmente après les repas, atteint son maximum au bout de six heures environ, diminue ensuite et présente un minimum au matin.

Ces variations sont sous la dépendance immédiate des aliments azotés assimilés, de telle sorte que la ration d'entretien donne lieu à une élimination d'azote, sous forme d'urée, à peu près correspondante à la quantité fournie par les aliments, et que, en général, le régime animal augmente l'urée qui diminue par le régime végétal et peut tomber même en-dessous du chiffre correspondant à la diète absolue, lequel peut être inférieur à 10 grammes en 24 heures.

Une alimentation très riche en albumine donne lieu à une élimination d'urée dont le maximum se produit quelques heures après le repas, et qui monte jusqu'à 60, 90 et même 100 grammes en 24 heures, tandis que les éléments végétaux la font baisser au-dessous de 20 grammes.

Voici, d'ailleurs, quelques observations faites par P. Bert sur lui-même :

RÉGIME QUOTIDIEN				URÉE par 24 heures	URÉE pour 100 gr. de viande ingérée
Pain	Féculents	Boissons	Viande maigre		
200gr	300gr	750gr	260gr	20gr	7gr,6
200	300	750	500	27	10 ,5
200	300	750	0	13	»

On voit que, tandis qu'avec une quantité modérée de viande, l'urée représentait 7,6 p. 100 de la viande ingérée, pour une ration presque double de la précédente, l'urée n'augmentait que de 7 grammes, soit en plus 2,9 seulement p. 100 de viande en excès, au lieu de 7,6 qu'on eût pu s'attendre à trouver. Bischoff et Voit ont, d'ailleurs, démontré que cette augmentation atteint une certaine limite qu'elle ne saurait dépasser.

Le régime lacté augmente notablement l'élimination de l'urée, et paraît diminuer l'excrétion des matières extractives (Chibret).

L'addition d'aliments gras à un régime très richement azoté ne diminue pas la proportion d'urée excrétée, et semble même l'augmenter (Bischoff et Voit).

Dans l'inanition absolue, l'urée reste toujours présente dans les urines, et cela jusqu'au moment de la mort; elle provient alors des tissus de l'individu qui brûle sa propre substance.

Dans les premiers jours de jeûne, le chiffre excrété est plus ou moins élevé, suivant que l'alimentation antérieure est plus ou moins riche en principes albuminoïdes et que l'état général est plus ou moins bon; il diminue ensuite constamment (1) jusqu'à la mort, mais sans jamais devenir nul. Il paraît, d'ailleurs, influencé par la soif plus ou moins prononcée, c'est-à-dire par la quantité d'eau ingérée. Ainsi, le jeûneur Cetti (2), qui s'abstint d'aliments pendant onze jours, tout en buvant quotidiennement de 900 à 1.500 centimètres cubes, soit une moyenne de 1.200 centimètres cubes d'eau, donna lieu aux observations résumées dans le tableau suivant :

	4 PREMIERS JOURS DE JEUNE		5e, 6e ET 7e JOURS	8e, 9e ET 10e JOURS
Boisson ingérée quotidiennement	1120 cc		1475 cc	1.033 cc
Urine excrétée	1078 cc		970 cc	620 cc
Azote excrété	1er JOUR 14 gr	Ensuite, baisse progressive de 0,5 Az par jour, ou 1 gr urée, d'où une moyenne de 12 gr,9 Az.	10 gr,56	9 gr,73
Urée correspondante	30 gr		»	»

4° ***Influence de la boisson.*** — Les boissons abondantes augmentent notablement l'urée et proportionnellement à leur volume, alors même que l'urine ainsi diluée est pauvre en urée. Voit explique le fait en le rapportant à une suractivité dans la décomposition des matières albuminoïdes favorisée par l'imbibition plus grande des tissus.

Mosler a observé que le moment où l'on ingère les boissons exerce une manifeste influence sur la quantité d'urée excrétée ; un même volume de liquide pris avec une même alimentation solide, pendant le repas, détermine une élimination d'urée plus considérable que si l'ingestion du liquide n'a lieu qu'après le repas.

5° ***Influence du travail musculaire.*** — Les résultats des recherches faites sur l'influence du travail, à l'égard de l'excrétion de l'urée, sont très nombreux,

(1) Voici quelques chiffres cités par Munk et relatifs au jeûneur Succi: sixième jour de jeûne, azote excrété 1 gr,1 ; — huitième jour, 8 gr,43 ; — dixième jour, 6 gr,8 (*Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1889, t. LI, p. 929).

(2) Senator, *Berl. klin. Wochensch.* 1887, t. XVI, p. 290, et t. XXIV, p. 425.

mais aussi passablement discordants ; il semble, cependant, que le travail modéré n'a qu'une influence insignifiante (Voit, Brietzke, etc.), telle, par exemple, la marche poussée même jusqu'à la fatigue, mais sans exagération de vitesse, de façon à n'accélérer ni la respiration, ni le pouls. Ainsi, Fick et Wislicenus n'ont pas observé d'augmentation d'urée dans leur ascension du Faulhorn.

Il n'en est plus ainsi du travail exagéré ; et Weigelin a constaté dans le travail musculaire une augmentation d'urée pouvant atteindre 50 p. 100, et se manifestant surtout dans les premières heures qui suivent la cessation du travail, ce qui est d'accord avec les résultats des analyses de Pavy et Flint (1) de l'urine d'un coureur avant, pendant et après une course de 450 milles anglais effectuée en six jours, confirmés par ceux de Parkes et d'Argutinsky (2) (1889).

QUANTITÉS MOYENNES D'URÉE EXCRÉTÉES EN 24 HEURES

Six jours avant la marche........	39gr,76 à 52gr,00
Six jours de marche.............	61 ,99 à 81 ,40
Six jours après la marche........	58 ,00 à 40 ,00

Il faut tenir compte, dans le calcul de l'augmentation de l'urée pendant la marche, que le coureur a reçu une alimentation azotée plus abondante.

Kellner (3) a montré que l'excrétion d'urée, augmentée considérablement par un travail excessif, est notablement amoindrie, de façon à ne plus guère dépasser la normale, par une abondante alimentation hydrocarbonée qui préserve la substance musculaire azotée de l'oxydation en fournissant aux organes l'aliment combustible nécessaire à la production de la chaleur et de la force.

Thomas dit que, chez l'homme, l'excrétion d'urée doit être plus forte pendant la nuit. Suivant Laehr (4), le repos au lit augmente un peu l'excrétion, tandis que le sommeil la diminue facilement.

6° ***Influence du travail intellectuel.*** — Le travail cérébral augmente un peu la quantité d'urée (Byasson, Gamgee, Paton), tandis que le repos absolu de l'esprit la diminuerait ; ces conclusions n'ont pas été vérifiées par Speck.

7° ***Influence de la température.*** — Knaupp prétend que l'élévation de la température de l'air amène une diminution de l'urée ; cela tient, sans doute, à l'augmentation de la transpiration cutanée qui amène une diminution correspondante dans le volume de l'urine. En effet, Naunyn et Schleich ont observé que l'élévation de la température du corps par les bains chauds, activant sans doute la destruction des principes azotés des tissus, détermine une augmentation notable de l'urée, encore appréciable trois jours après le bain ; il en est de même après les bains de vapeur (Frey et Heiligenthal).

3° ***Influence de certaines substances alimentaires ou médicamenteuses.*** — On a prétendu que le *thé*, le *café*, le *vin* et la *bière* ralentissent les oxydations internes et diminuent, par suite, la quantité d'urée excrétée chaque jour. Les expériences de Rabuteau à ce sujet ont été contredites déjà par lui-même, puis par Voit,

(1) Pavy et Flint, *Jahresb. f. Thierch.*, 1876, p. 243.
(2) Argutinsky, *Pflüger's Archiv*, 1889, t. XCVI.
(3) Kellner, *Landwirthsch. Jahrb.*, 1879, p. 701 ; et 1880, p. 1 et 651.
(4) Laehr, *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* t. XLVI, p. 286.

Falk et Lehmann, qui n'ont pu constater de diminution après l'usage du café, du thé, et du vin. Cependant A. Gautier dit que le café diminue un peu l'excrétion de l'urée, mais augmente celle de l'acide urique ; d'après Roux, l'urée diminuerait, alors que Oppenheim, Fubini et autres prétendent qu'il y a augmentation. L'action de la caféine reste donc encore controversée.

La QUANTITÉ D'URÉE contenue dans les urines EST ACCRUE après l'absorption du *chlorhydrate de morphine*, de *codéine*, *narcéine*, *narcotine*, *thébaine*, *papavérine*, c'est-à-dire des opiacés, à la dose de 0gr,01 (Fubini), de la *pilocarpine*, du *cubèbe*, de la *cantharidine*, du *chloral* (Peiser), du *glycocolle*, de l'*acide urique*, de la *leucine*, des *sels ammoniacaux*, du *borax* (Gruber), des *sels potassiques* (Dehn), des *alcalins*, du *carbonate de lithine* (Gorsky), d'une façon générale des corps à action diurétique tels que : l'*eau* ingérée en quantité abondante, le *chlorure de sodium* (Voit), le *carbonate de soude* (Mayer), le *chlorate d'ammonium* (Feder), le *protoxyde d'azote* (Ritter), le *tartrate ammonique* (Axenfeld), l'*urée*, l'*injection de glucose* sous-cutanée ou intra-veineuse (Moutard-Martin et Richet), enfin la *digitale* (Kobler).

Alors que les inhalations d'oxygène pur seraient sans influence (Krafft) (1), l'*air comprimé* à 2 atmosphères, respiré pendant plusieurs heures, provoquerait une augmentation de l'urée (Hadra) (2) ; mais Fränkel (3) n'a rien observé chez le chien. La faradisation et la galvanisation de la région hépatique donnent, d'après Siegrist (4), un accroissement dans l'excrétion de l'urée, qu'a confirmé Walter, mais que Sänger a contesté. Lehr (5) a constaté une augmentation de 5gr,2 d'urée par jour, après application de *bains faradiques dipolaires*, tandis que le bain faradique unipolaire agit comme le bain frais.

Le *quinine* et le *salicylate de sodium* augmentent légèrement l'excrétion de l'urée, le jour de leur administration, par suite d'un abaissement de la température fébrile (Bauer et Künstle) (6), dont l'effet est analogue à celui des bains frais et, d'une façon générale, à celui de toute diminution de la température du corps, laquelle détermine une augmentation dans la décomposition des matières albuminoïdes de l'économie (Fleischer et Penzoldt (7) ; mais Sassetzki (8) conteste tous ces résultats et soutient que les bains frais, aussi bien que la quinine et le salicylate, déterminent une diminution dans l'excrétion des matériaux azotés et des phosphates de l'urine. Cependant, Lecorché et Talamon (9) ont reconnu l'hypersécrétion d'urée sous l'influence du salicylate de soude, dans les 24 premières heures de son application à un cas de rhumatisme aigu se prolongeant pendant trois ou quatre jours ; Virchov, qui opine dans

(1) Krafft, *Forschr. d. Med.*, 1889, t. XX, p. 776.
(2) Hadra. *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. I, p. 109.
(3) Fränkel, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. II, p. 56.
(4) Siegrist, *Petersb. med. Wochensch.*, 1880, n° 12.
(5) Lehr, *Archiv f. Psych*, t. XX, p. 433.
(6) Bauer et Künstle, *D. Archiv f. klin. Med.*, t. XXIV, p. 63.
(7) Fleischer et Pensoldt, *Virchov's Archiv*, t. LXXXVII, p. 210, et *Biol. Centralbl.*, t. XVI, p. 507, 1882.
(8) Sassetzki, *Virchov's Archiv*, t. XCIV, p. 3.
(9) Lecorché et Talamon, *Rev. mens. de Méd. et Chir.*, t. IV, p. 177.

le même sens, a montré que le benzoate de soude est moins actif que le salicylate. L'action de ces médicaments et d'autres encore, qui activent la sécrétion biliaire en même temps qu'ils augmentent l'excrétion de l'urée, serait due, d'après les recherches expérimentales de Noël-Paton (1) à une destruction plus considérable des globules rouges.

La respiration dans l'*air raréfié* provoquerait une augmentation d'urée momentanée, d'après Fränkel, et consécutive à la création d'un état dyspnéique qui disparaîtrait en quelques jours, par suite d'une suractivité dans la respiration musculaire et d'une amplification consécutive des poumons, avec retour à l'excrétion normale de l'urée.

La proportion d'urée diminue dans les urines après l'ingestion de *glycérine* (Catillon), de hautes doses d'*acétate de soude*, *phosphate de sodium*, *sulfate de sodium*, consécutivement à une diminution dans la décomposition des substances protéiques (Mayer), des *iodures alcalins* par suite d'un trouble apporté à l'assimilation de l'albumine circulante (Fiori et Fubini), des *bromures alcalins*, de la *saccharine* (Rey) (2), de l'*arsenic*, du *phosphore*, des *antimoniaux*, de la *digitale*, de la *coca*, de l'*alcool*, de l'*éther*, de l'*essence de thérébenthine*, de l'*hydrate d'amylène* qui, comme hypnotique, doit être préféré au chloral dans les maladies fébriles, la *phtisie*, le *diabète*, etc., quand on ne veut pas augmenter la perte déjà grande de l'azote urinaire (Peiser) (3).

De toutes les substances qui agissent sur la sécrétion de l'urée, la plus intéressante peut-être aujourd'hui est la *spermine* de Poehl (1), qui existe, d'ailleurs, dans la plupart des glandes et des tissus de l'organisme, et dont l'ingestion ou l'injection sous-cutanée, dans des conditions d'alcalescence convenable du sang, agit par action catalytique en donnant aux globules sanguins la propriété de porter leur oxygène actif sur les tissus ou sur leurs produits de dédoublement. Elle provoque ou suractive ainsi l'oxydation de ces produits, leucomaïnes créatiniques et xanthiques de Gautier, toxines, etc., en atténuant ou supprimant, par conséquent, leur action nocive sur l'organisme, mais, et c'est là ce qui nous intéresse surtout ici, en les simplifiant et les rendant propres à traverser les reins, c'est-à-dire en les transformant en urée. Sous l'influence de la spermine active, il y a donc augmentation d'urée manifestée par ce fait que le coefficient d'oxydation, ou rapport de l'azote total urinaire à l'azote de l'urée seule, lequel, dans les conditions normales, est de $\frac{100}{99\text{-}97,6}$ mais peut descendre à l'état pathologique jusqu'à $\frac{100}{65}$, se rapproche à l'état pathologique de la valeur physiologique, et à l'état normal tend vers l'unité, preuve de l'augmentation de l'urée qui représente alors à elle seule la presque totalité de l'excrétion azotée.

Quand l'alcalinité du sang diminue, la spermine normalement contenue dans l'économie devient inactive en se transformant en phosphate de spermine ; les oxydations se ralentissent, les produits de dédoublement de la molécule albu-

(1) Noël-Paton, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XVII, p. 197, 1887.
(2) Peiser, *Forsch. de Med.*, t. XI, p. 1, 1893.
(3) Poehl, *C. R. de l'Ac. des Sc.*, t. CV, p. 129 et 518, 1892, et *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XXVI, fascic. 1 et 2, 1884.

minoïde s'amoncellent dans le corps et y produisent des désordres caractéristiques, et le coefficient d'oxydation diminue, l'azote de l'urée s'écartant de plus en plus de l'azote urinaire total. C'est ce qui arrive particulièrement dans les cas où le tissu nerveux irrité déverse dans le sang des produits de décomposition acides, spécialement l'acide phosphorique qui concourt à la fois à diminuer l'alcalinité des liquides physiologiques et, d'autre part, à la précipitation de la spermine sous la forme de phosphate inactif. Ces résultats sont d'accord avec la vie anaérobie des tissus mous, telle que A. Gautier l'a établie (1).

En résumé, par l'injection de spermine avec ingestion d'alcalis pour modifier la réaction des milieux : suractivité des phénomènes d'oxydation, augmentation de l'urée, diminution des produits secondaires, toxines, leucomaïnes, rapprochement du coefficient d'oxydation de l'unité. Au contraire, par suite de la diminution de l'alcalinité du sang : précipitation et inactivité de la spermine normale, diminution des oxydations et de l'urée, augmentation des leucomaïnes et toxines avec leurs conséquences pathologiques, écart plus ou moins considérable du coefficient d'oxydation de l'unité.

Variations pathologiques de l'urée

C'est surtout à l'état pathologique que l'on observe les modifications les plus considérables dans les chiffres de l'excrétion de l'urée, soit qu'ils dépassent de beaucoup la normale, soit qu'ils lui soient inférieurs.

L'urée contenue dans l'urine augmente :

1° *Dans les maladies fébriles.* — L'appréciation des variations que peut subir l'excrétion de l'urée soulève une objection d'une importance capitale ; il ne suffit pas, pour y arriver, d'effectuer le dosage de l'urée que contiennent les urines de 24 heures, et de comparer le résultat avec les chiffres moyens qui concernent l'individu sain ; il faut absolument tenir compte de la proportion d'azote contenue dans les aliments, et voir s'il y a excédent ou diminution dans l'azote urinaire par rapport à celui des ingesta. Or, dans les cas de fièvre, l'alimentation est considérablement réduite, quelquefois presque nulle. C'est en observant cette règle que l'on a confirmé l'exactitude des conclusions de Vogel et autres sur l'augmentation constante de l'urée dans la fièvre, augmentation que de Renzi chiffre à un maximum de un quart, que Liebermeister et d'autres font monter jusqu'à un tiers et même deux tiers, de sorte que l'excrétion atteindrait le double de la normale si l'appétit était conservé et l'alimentation maintenue au taux habituel. Il n'y a rien d'extraordinaire à trouver jusqu'à 50 grammes d'urée au summum de la fièvre, dans une maladie aiguë.

Quelle est la *cause* de l'augmentation de l'urée dans la fièvre? On l'a cherchée dans l'élévation anormale de la température générale du corps. Schleich (2) ayant observé que l'échauffement artificiel est suivi d'une augmentation notable des produits de décomposition d'origine azotée, il semble qu'on puisse en inférer que l'excrétion d'urée doit croître parallèlement au degré de la fièvre.

(1) A. Gautier, *Arch. de physiol. de Brown-Sequard*, janvier 1893.
(2) Schleich, *Arch. f. exp. Pathol.*, 1875, t. IV, p. 82.

Huppert (1) n'a pas toujours vérifié l'exactitude de cette hypothèse. Un malade débilité avant l'invasion de l'affection fébrile peut, malgré une fièvre intense, ne rejeter que peu d'urée, tandis que celle-ci peut être en augmentation notable dans une fièvre plus légère, surtout avec accompagnement de sueurs très abondantes qui diminuent le volume des urines. Si, au début de l'affection, l'excrétion d'urée a été plus faible que ne semblerait le comporter l'élévation de la température, elle monte et atteint toute son amplitude les jours suivants; puis, la période de défervescence survenant, elle peut encore augmenter, parfois même au-delà de la quantité maximum excrétée pendant la fièvre. Cette augmentation finale se prolonge deux à trois jours au plus, et se montre surtout dans les maladies que termine une chute critique de température (*excrétion épicritique*). Mais poursuivons : souvent on observe une augmentation considérable d'urée avant le frisson de la fièvre intermittente (Sidney-Ringer), tandis que, dans la phtisie aiguë, la quantité d'urée croît d'abord avec la température. Dans la fièvre intermittente tertiaire, l'augmentation d'urée se produit dans l'apyrexie et non dans les accès (Fränkel). Enfin Naunyn, injectant du pus chez des chiens a constaté une augmentation d'urée préfébrile provoquée sans doute par l'action toxique des éléments du pus sur les cellules organiques dans lesquelles elle détermine, avant l'apparition de la fièvre, une plus forte destruction des albuminoïdes. Ce n'est donc pas par elle-même que la chaleur fébrile, manifestée par l'élévation de température, détermine l'hypersécrétion de l'urée.

Au lieu d'être une cause déterminante, cette chaleur n'est qu'un effet de la combustion d'une quantité plus considérable des matières protéiques de l'organisme animal provoquée par la fièvre, de telle sorte que, malgré la diminution très sensible de l'albumine circulante qu'une alimentation faible ou nulle ne vient pas remplacer, les éléments azotés urinaires n'en subissent pas moins une augmentation.

L'excrétion épicritique de l'urée provient donc des produits de déchets de l'organisme, considérablement augmentés par la fièvre ; mais les auteurs sont loin d'être d'accord sur la cause de cette dissimulation momentanée de l'urée produite pendant la fièvre. Les uns voient là une rétention dans l'économie de l'urée et des produits qui y aboutissent (Huppert, Riesenfeld, Unrich) ; d'autres l'attribuent à la destruction imparfaite de l'albumine circulante (Schultzen, Bauer et Kunstle), ou à un trouble dans la fonction rénale (Fränkel). Scholze, qui a constaté que la fièvre entrave l'excrétion de l'iodure de potassium, en conclut que la partie de l'albumine circulante qui prend sa source dans les tissus soumis à une active dépression fébrile, et qui n'est pas sur-le-champ brûlée et transformée en urée, est la première excrétée après la fièvre, par suite de la fin de la décomposition des cellules et du retour des reins à leur fonctionnement normal.

Dans le courant d'une maladie fébrile, l'excrétion de l'urée ne varie pas toujours proportionnellement à la température ; ainsi on constate une augmentation d'urée au moment où la température diminue, dans le *cancer*, le *diabète*, la *goutte*, le *rhumatisme* (Wood et Marshall) (2).

(1) Huppert, *Arch. d. Heilkr.*, t. VII, p. 1.
(2) Wood et Marshall, *Centralbl. f. d. med. Wiss.* 1891, p. 572.

2° Dans un certain nombre de *maladies apyrétiques*, au premier rang desquelles se place le *diabète sucré*, où l'on voit le chiffre de l'urée monter quelquefois à plus de 100 grammes dans les 24 heures ; cette énorme augmentation doit être attribuée moins à une alimentation azotée surabondante qu'à une destruction plus considérable des matières protéiques des tissus du malade, ce qui explique l'amaigrissement si fréquent ; — dans l'*azoturie*, où elle diminue dès l'apparition de la période cachectique.

3° Parmi les *maladies du foie*, on trouve une augmentation d'urée dans la *congestion* (Thomas, Brouardel), ce que conteste Kelsch ; l'atrophie jaune aiguë serait la seule qui provoquerait une diminution d'urée (Frerichs), bien que Rosenstein ait constaté une augmentation dans un cas analogue.

4° Dans les *affections des organes respiratoires*, la *dyspnée* apportant un obstacle à la circulation de l'oxygène provoque une destruction plus considérable des tissus et, conséquemment, une augmentation d'urée (Fränkel) (1) ; aussi est-ce quand la dyspnée vient de disparaître, un jour après la crise, que l'on observe le maximum d'urée dans la *pneumonie* (Scheube), maximum complètement indépendant de la résorption de l'exsudat (Fränkel).

La *privation d'oxygène* seule, sans travail musculaire dyspnéique, réalisée sur le chien curarisé par Fleischer et Penzoldt (2), produit une diminution de l'urée pendant l'expérience et, ensuite, une augmentation assez grande pour que le résultat total se traduise encore par une augmentation, résultat définitif que Fränkel a confirmé.

Dans l'*apné* et les heures qui le suivent, les précédents auteurs ont constaté une élimination d'urée également plus considérable ; ce résultat très intéressant montre que, dans les cas inverses aux précédents, l'excès d'oxygène provoque encore une destruction plus intense des matériaux albuminoïdes de l'économie.

5° La *congestion des reins* augmente l'urée de 5 p. 100 (Bartels).

6° Parmi les *maladies générales*, les *cas graves* seulement de *leucémie*, ainsi que d'autres maladies cachectiques, déterminent une augmentation d'urée (Fleischer et Penzoldt) ; il en est de même dans le *scorbut* (Hohlfeld), ainsi que dans les *anémies à aggravation rapide*, particulièrement l'anémie pernicieuse progressive dont un cas donna à Eichhorst plus de 30 grammes d'urée en 24 heures. Malgré l'ingestion d'une faible quantité d'aliments azotés, l'urée augmente d'une façon appréciable dans l'urine, par suite d'un accroissement dans la décomposition de l'albumine des tissus, comme Bauer (3) l'a constaté expérimentalement à la suite d'*hémorrhagies*.

7° On a constaté que certaines *affections nerveuses*, et surtout celles qui sont accompagnées d'accès d'agitation plus ou moins accentuée, déterminent une superexcrétion d'urée ; il en est ainsi dans les accès de la *chorée infantile* (de Renzi), dans la *paralysie agitante* (Mossé et Barral), après les *accès d'épilepsie* (Gilles de la Tourette).

Après les cas d'*hystéro-épilepsie* de 24 heures de durée, l'urée diminuerait sui-

(1) Fränkel, *Virchow's Archiv*, *t.* LX, p. 1.
(2) Fleischer et Penzoldt, *Virchow's Archiv*, t. LXXXVII, p. 210.
(3) Bauer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VIII, p. 567.

vant Gilles de la Tourette et Chatelineau, tandis que, d'après Lépine et Mairet, elle augmente.

Turner a trouvé, en examinant un grand nombre d'affections cérébrales diverses, l'urée augmentée dans 48 cas, diminuée 25 fois, enfin 11 fois seulement normale.

8° Pendant l'*agonie*, on a constaté une augmentation d'urée que Oppenheim (1) explique par l'élimination rénale persistante des produits de décomposition des divers tissus qui meurent plus vite que le système circulatoire et les organes d'excrétion.

9° Les injections de sérum antidiphtérique produisent constamment une hyperazoturie dans les 24 heures suivantes; le chiffre de l'urée atteint fréquemment le double de sa valeur avant le traitement; cette augmentation ne correspondant ni à une modification thermique, ni à une modification du régime alimentaire, doit être mise sur le compte de la sérothérapie (Mongour) (2). La *spermine* agit de la même manière, pourvu que le sang possède une alcalinité suffisante, et rapproche le *coefficient d'oxydation*, ou rapport de l'azote de l'urée à l'azote total de l'urine, de l'unité (voir p. 748). En ce cas, l'urée résulte de l'oxydation suractivée des corps xantho-uriques, laquelle exige un certain degré d'alcalescence du sang, au-dessous duquel la spermine, se précipitant à l'état de phosphate insoluble, laisse les leucomaïnes xantho-créatiniques et l'acide urique s'accumuler, tandis que le chiffre de l'urée diminue (Alexandre van Poehl) (3). L'analogie d'action de la spermine et du sérum antidiphtérique n'a rien d'étonnant, si l'on rappelle que, suivant Poehl, tous les liquides séro-thérapiques doivent à la présence de la spermine, normalement répandue dans tout l'organisme et dans le sang, une action identique sur le chiffre de l'urée dont ils déterminent l'augmentation.

10° La décomposition des éléments albuminoïdes des tissus et, par suite, la production d'urée se trouvent encore suractivées par certaines *intoxications : l'empoisonnement phosphoré* se manifeste par une sécrétion d'urée trois à quatre fois plus considérable [Bauer (4), Fränkel et Röhmann (5), Lesselliers (6)]. Thibaut (7) a vu, dans un cas, une diminution au début, puis une augmentation encore suivie d'une diminution finale, et attribue ces variations au développement de la stéatose dans les reins.

On a trouvé également une faible augmentation de l'urée dans l'*empoisonnement arsenical* (Gaethgens (8) et Kossel) (9), *par l'oxyde antimonieux* (Gaethgens) (10) et *par l'alcool* (Munk) (11).

(1) Oppenheim, *Pflüger's Archiv*, t. XXIII, p. 446.
(2) Mongour, *Journ. de méd. de Bordeaux*, 12 mai 1895.
(3) A. van Poehl, *Zeistch. f. klin. Medic.*, t. XXVI, fasc. 1 et 2, 1894, et *Soc. de méd. int. de Berlin*, 20 mai 1895.
(4) Bauer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VII, p. 63 et t. XIV, p. 526.
(5) Fränkel et Rohmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 439.
(6) Lesseliers, *Centralblatt f. klin. Méd.*, 1882, p. 501.
(7) Thibaut, *C. R. Acad. Sc.*, t. XC, n° 20.
(8) Gaethgens, *Cbl. f. d. med. Wiss.*, 1875, p. 529 ; et 1876, p. 833.
(9) Kossel, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. V, p. 128.
(10) Gaethgens, *Cbl. f. d. med. Wiss.*, 1876, p. 321.
(11) Munk, *Arch. f. An. u. Phys.*, Phys. Abth., 1879, p. 163.

L'urée diminue :

1° *Après la chute de la fièvre* des maladies aiguës qui avaient provoqué une exagération de production pendant leur cours; les tissus ayant à réparer des pertes considérables de matières, l'albumine alimentaire sert à leur reconstitution, et l'excrétion d'urée se trouve diminuée.

2° Dans quelques *maladies fébriles aiguës du foie;* ainsi dans l'*atrophie jaune aiguë du foie,* dans laquelle l'urée peut même disparaître presque complètement de l'urine (Frerichs) par suite de l'anéantissement physiologique de l'organe qui est son lieu principal de formation; — dans l'*ictère infectieux aigu,* où l'urée peut descendre à 3 grammes par jour au moment du maximum de la fièvre, pour remonter progressivement en même temps que le volume de l'urine au moment de la convalescence (Werther); — dans la *cirrhose* (Horbaczewski (1), où l'urée diminue encore, tandis que l'ammoniaque augmente dans l'urine, par suite de la lésion des cellules hépatiques dans lesquelles la synthèse de l'urée aux dépens de l'acide carbonique et de l'ammoniaque ne peut plus s'effectuer (Hallervorden et Stadelmann) (2), dans l'*empoisonnement aigu par le phosphore* et dans la plupart des *tumeurs du foie* (Stöqvist) (3).

3° Dans la plupart des *maladies des reins,* consécutivement à une lésion des cellules épithéliales des canaux urinifères dont l'intégrité est nécessaire à l'excrétion de l'urée, ou, encore, si l'individu est privé de la quantité d'eau nécessaire pour assurer la dissolution et l'entraînement des principes constituants de l'urine; Kelsch a, d'ailleurs, prétendu que, dans les quelques maladies aiguës du foie où l'urée diminue dans l'urine, cette diminution doit être attribuée non au trouble de la fonction uropoïétique de la glande hépatique, mais à une dégénérescence de l'épithélium rénal.

4° Dans les *affections chroniques du foie,* telles que le *carcinome* (par suite de la cachexie concomitante), la *cirrhose* (par augmentation de pression dans la veine porte et diminution consécutive de vitesse du sang artériel), l'abcès et la pyléphlébite suppurative, l'*ictère par intoxication phosphorée,* l'ictère gravide et pseudo-gravide, la dégénérescence graisseuse, la cholélithiase avec atrophie cellulaire, enfin pour des causes multiples : lésion des cellules du foie, modifications dans la circulation sanguine, troubles de sécrétion biliaire et, par suite, de la digestion.

5° Dans des *maladies chroniques diverses, ostéomalacie, anémie, affections cancéreuses* (4), *rhumatisme articulaire, arthritisme* (Garrod), et diverses affections cuta-

(1) Horbaczewski, *Jahr. f. Thierch.*, 1889, t. XIX, p. 361.

(2) Hallervorden et Stadelmann, *Jahr. d. Thierch.*, t. X, p. 260, 1880; et t. XII, p. 249, 1883.

(3) Stoqvist, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 206, 1892.

(4) On a voulu considérer comme constante et pathognomonique du cancer. en général. la diminution du taux de l'urée et des phosphates; ainsi Rommelaere (*De la mensuration de la nutrition organique*, Bruxelles, 1883) donne, comme maximum de l'excrétion de l'urée, 12 grammes par jour chez les individus atteints de tumeurs de mauvaise nature. Les expériences de Duplay, Cazin et Savoire (*C. R. Acad. des Sc.*, 10 juin 1895) montrent que l'hypoazoturie et l'hypophosphaturie sont, en réalité, sous la dépendance immédiate d'une alimentation insuffisante; 15 cancéreux mis régulièrement au régime lacté suffisamment copieux n'ont pas excrété chaque jour moins de 21gr,14 d'urée, alors qu'un adulte sain excrète dans des conditions identiques un minimum de 20 grammes environ.

nées : *lèpre, pemphigus, dermatite exfoliante*, et, en général, dans les *maladies aglobuliques* (anémie, cachexies, cancers).

6° Dans quelques *troubles nerveux*, dépression cérébrale, paralysie, épilepsie, hystérie, ainsi qu'après la section du grand sympathique, etc.

7° Enfin, à la suite de l'*empoisonnement par l'acide sulfurique*, surtout le premier jour (Litten) (1), et de l'*intoxication plombique* pendant les cinq premiers jours (Gaucher) (3).

Valeur relative de l'azote de l'urée à l'azote total, coefficient d'oxydation

Sous ce nom, Poehl (4) désigne le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total des urines, rapport qui, dans les conditions normales et satisfaisantes d'oxydation dans l'organisme, oscille entre $\frac{92}{100}$ et $\frac{97,6}{100}$, mais diminue dans toutes les circonstances pathologiques où les produits azotés de déchets autres que l'urée, telles que créatinine, xanthine, hypoxanthine, acide urique, leucomaïnes, toxines, etc., subissent une augmentation.

L'urée étant le terme ultime normal des oxydations des matériaux azotés de l'organisme en lequel les produits de dédoublements accessoires précédemment énumérés se transforment à leur tour dans des conditions d'oxydation satisfaisantes, on comprend que le coefficient d'oxydation de Poehl qui, dans ce dernier cas, doit tendre vers l'unité, soit l'expression exacte du degré de l'énergie des oxydations dans l'économie animale.

Poehl se base sur les résultats de 400 analyses d'urines pathologiques pour donner comme moyenne du coefficient d'oxydation, dans les maladies, les chiffres de $\frac{80 \text{ à } 90}{100}$; et même, quand les oxydations sont notablement ralenties, il peut descendre jusqu'à $\frac{65}{100}$.

Le coefficient d'oxydation diminue particulièrement dans les maladies fébriles, dans les diverses cachexies, dans l'anémie, le scorbut, la diathèse cancéreuse, bien que, dans ces affections, quelques auteurs aient signalé une augmentation de l'excrétion d'urée ; il augmente et se rapproche de l'unité sous l'influence du régime lacté.

On a vu précédemment les résultats obtenus par Poehl relativement au rôle que joue la spermine à l'égard de ce coefficient d'oxydation (p. 748) qu'elle relève et rapproche de l'unité à la suite de son injection ou de son ingestion dans toutes les affections caractérisées par une auto-intoxication et par la diminution des oxydations internes (fièvres, cachexie, anémie, scorbut, diabète, diathèses diverses, etc.)

(1) Litten, *Berlin. klin. Wochensch.*, 1881, p. 641.
(3) Gaucher, *Cbl. f. kl. Med.*, 1881, t. II, p. 567.
(4) Poehl, *Zeistch. f. klin. Med.*, 1894, t. XXVI, fasc. 1 et 2, et auparavant, *Berlin. klin. Wochensch.*, 1890, n° 36.

ACIDE URIQUE

$$C^5H^4Az^4O^3 = CO\begin{matrix} \diagup AzH - CO \\ \\ \diagdown AzH - C - AzH \diagup \end{matrix} \quad \begin{matrix} | \\ C - AzH\diagdown \\ \| \quad\quad CO \end{matrix} \quad \text{ou} \quad CO\begin{matrix} \diagup AzH - CO \\ \quad\quad | \\ \quad\quad CH - AzH - C \equiv Az \\ \quad\quad | \\ \diagdown AzH - CO \end{matrix}$$

(Fischer). (Gautier).

L'acide urique a été découvert et extrait des calculs urinaires par Scheele (1775). On en constata ensuite la présence dans les urines normales de l'homme et des carnivores, le sang, les calculs du rein, les dépôts tophacés du rhumatisme noueux et de la goutte, les excréments des oiseaux (guano) et des serpents. Il a été l'objet particulier de beaux travaux de Liebig et Wœhler (1), de Bœyer (2), de Grimaux (3) etc. Horbaczewski (4) en a réalisé la synthèse :

Préparation et synthèse de l'acide urique. — On prépare l'acide urique en partant des excréments de serpents, du guano, des calculs urinaires et même tout simplement de l'urine (Voir Chimie analytique des liquides et tissus de l'organisme, p. 77).

a) Extraction des excréments de serpents. — Les excréments réduits en poudre sont maintenus dans une solution bouillante de potasse caustique à 1 p. 20 d'eau jusqu'à cessation de dégagement d'ammoniaque ; le liquide filtré, traité par un courant d'acide carbonique jusqu'à très faible réaction alcaline, abandonne un précipité d'urate acide de potassium qu'on recueille, lave à l'eau et redissout dans un peu de lessive de soude; la solution est filtrée et reçue dans de l'acide chlorhydrique dilué qu'on a soin de maintenir en excès et qui précipite l'acide urique qu'on lave à l'eau froide jusqu'à ce que le liquide ne réagisse plus sur le nitrate d'argent (Bensch).

b) Extraction du guano. — Le guano du Pérou est bouilli avec un lait de chaux étendu jusqu'à ce que le liquide renouvelé soit incolore ; le résidu est ensuite épuisé à chaud par une solution de carbonate de soude jusqu'à ce que le filtratum ne donne plus de précipité par l'acide chlorhydrique. Les solutions réunies, additionnées d'acétate de soude, sont traitées par l'acide chlorhydrique jusqu'à réaction acide; le précipité mixte d'acide urique et de guanine, lavé à l'eau, est mis en ébullition avec de l'acide chlorhydrique très dilué qui dissout la guanine et laisse l'acide urique qui formait la plus grande partie du précipité (Strecker).

c) Extraction des calculs urinaires. — La poudre de ces calculs est épuisée à froid ou à chaud par l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à ce que le résidu insoluble ne diminue plus sensiblement de volume ; ce résidu, lavé à l'eau, est ensuite dissous dans une lessive de soude ou mieux de potasse, et le liquide filtré

(1) Liebig et Wœhler, *Ann. de Chim. et de Physiq.* (2), t. LXVIII, p. 225.
(2) Bœyer, *Ann. d. ch. u. Pharm.* (4), t. CXXVII, p. 1 et 199, t. CXXX, p. 130.
(3) Grimaux, *C. R. Acad.*, t. 137, p. 878, et *Ann. de Ch. et Phys.*, t. XVII, 1879.
(4) Horbaczewski, *Monatshef. f. Chem.*, t. III, p. 796, 1882, et t. VI, p. 356, 1885.

est reçu, comme dans le premier procédé, dans de l'acide chlorhydrique dilué maintenu en excès qui précipite l'acide urique.

Quelque blanc qu'il soit, l'acide préparé par l'un quelconque de ces procédés renferme des matières étrangères décelées par la coloration brune que donne sa solution dans l'acide sulfurique concentré, chauffée à 100°.

Pour avoir de l'acide urique absolument pur, on le dissout dans le moins possible d'acide sulfurique concentré, au bain-marie ; par le refroidissement, il se forme des cristaux peu colorés, combinaison d'acide urique et de SO^4H^2, au milieu d'un liquide fortement brun qui retient les impuretés (avec de l'acide urique dissous) ; les cristaux égouttés sont redissous à chaud dans l'acide sulfurique, et l'on continue la solution à chaud et la cristallisation à froid jusqu'à ce qu'on obtienne des cristaux incolores que l'action simultanée de la chaleur et de l'acide ne colore plus. La combinaison est ensuite décomposée par un excès d'eau froide, et l'acide urique mis en liberté est lavé jusqu'à enlèvement de toute trace d'acide sulfurique.

Synthèse de l'acide urique. — On chauffe rapidement, à 200-230°, un mélange de glycocolle et d'urée jusqu'à fusion et coloration de la masse en jaune brun un peu trouble. Le résidu refroidi, dissous dans la potasse faible, additionné d'un excès de chlorure ammonique, est traité par un mélange de nitrate d'argent ammoniacal et de chlorure de magnésium ammoniacal ; l'acide urique forme un précipité mixte argentico-magnésien qu'on recueille et décompose à chaud par le sulfure de potassium ; le liquide séparé du sulfure d'argent est acidulé par l'acide chlorhydrique et évaporé au bain-marie ; l'acide urique se sépare sous la forme d'une poudre cristalline jaunâtre (Horbaczewski).

La réaction peut être formulée de la manière suivante :

$$\underset{\text{Glycocolle.}}{C^2H^5AzO^2} + \underset{\text{Urée}}{3CH^4Az^2O} = \underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + 2H^2O + 3AzH^3.$$

Elle est l'inverse de la décomposition de l'acide urique par l'acide iodhydrique en glycocolle, CO^2 et AzH^3, réalisée par Strecker (Voir plus loin p. 757).

Propriétés. — L'acide urique pur se présente sous l'aspect d'une poudre d'un beau blanc un peu brillant, formé de tables microscopiques appartenant au système orthorhombique. Les cristaux de l'acide urique impur, tel par exemple qu'il se dépose dans l'urine sous l'influence du froid et surtout après acidulation légère par l'acide acétique ou chlorhydrique, sont plus volumineux et plus réguliers, constitués par des tables rhomboïdales, des prismes à quatre pans, des lames à six côtés, des pierres à aiguiser souvent agglomérées en rosaces, et colorés en jaune ou en brun.

L'acide urique qui se sépare ainsi *lentement* de solutions impures très diluées et froides, outre qu'il donne des cristaux plus volumineux, contient 2 molécules d'eau de cristallisation (Fritzche) (1) qu'il perd à 100° et déjà partiellement à la température ordinaire.

(1) Fritzsche, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XVII, p. 56.

Extrêmement peu soluble dans l'eau, il exige environ 16.000 parties d'eau froide et 1.600 parties d'eau bouillante. L'acide impur, par exemple celui qui se dépose dans une urine, paraît plus facilement soluble dans l'eau. Il est insoluble dans l'alcool et dans l'éther, mais se dissout dans la glycérine chaude (Colosanti) (1); il se dissout dans la potasse et la soude, les carbonates, les phosphates, les acétates et les lactates correspondants, ainsi que dans la solution de borate de soude, en formant des urates. Avec le phosphate bisodique, il se produit de l'urate acide de soude et du phosphate diacide monosodique qui donne à la solution la réaction amphotère (2) :

$$C^5H^4Az^4O^3 + PhO^4Na^2H = C^5H^3NaAz^4O^3 + PhO^4NaH^2.$$

Acide urique. Phosph. disodiq. Urate acide de soude. Phosph. monosodiq.

L'acide urique se dissout abondamment dans l'acide sulfurique concentré et chaud, sans se colorer quand il est pur (Wetzlar) (3) ; la solution refroidie donne naissance à une combinaison cristalline d'acide sulfurique et d'acide urique ; versée dans un grand excès d'eau, elle abandonne l'acide urique sous l'aspect de flocons blancs qui se convertissent en cristaux microscopiques anhydres (Fritzsche) (4).

Par la calcination, l'acide urique sec (et ses sels) est décomposé avec dégagement d'acide prussique, sublimation de carbonate et cyanate d'ammonium, d'urée et d'acide cyanurique, et résidu charbonneux.

Par la fusion potassique, il dégage de l'ammoniaque et laisse un résidu d'oxalate, carbonate, cyanure et cyanate de potassium.

L'acide iodhydrique le décompose, à 160-170°, en glycocolle, acide carbonique et ammoniaque (Strecker) (5) :

$$C^5H^4Az^4O^3 + 5H^2O = C^2H^5AzO^2 + 3CO^2 + 3AzH^3$$

Acide urique. Glycocolle.

Strecker admet que, dans cette réaction, l'acide urique commence par se dédoubler en glycocolle et acide cyanique, par un procédé d'hydratation :

$$C^5H^4Az^4O^3 + 2H^2O = CH^2(AzH^2).COOH + 3OCAzH$$

Acide urique. Glycocolle. Ac. cyanique.

(1) Colosanti, *Zeitsch. f. analyt. Chem.*, t. XXII, p. 625.

(2) Cette réaction inversée explique la diminution d'acidité de l'urine à mesure que se déposent les sédiments d'acide urique ; le liquide peut même devenir alcalin par suite de la présence du phosphate disodique, et reprend son acidité primitive quand on redissout l'acide urique par la chaleur. Elle prouve ensuite le rôle important que jouent les phosphates neutres alcalins pour maintenir l'acide urique en dissolution dans l'urine normale, rôle qui peut être mis en parallèle avec celui que jouent les mêmes sels à l'égard de l'acide carbonique dans le plasma sanguin. Cette relation entre les phosphates neutres et l'acide urique a été étudiée par Zerner au point de vue de la précipitabilité spéciale de l'acide dans la goutte, et constitue le Coefficient dit de Zerner.

(3) Wetzlar, *Beitrage zur Kentniss des menschlichen Harns*, Francfort am Mein, 1821, p. 67.

(4) Fritzsche, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. XXVII, p. 332.

(5) Strecker, *Bull. de la Soc. chim. de Paris*, t. X, p. 250; et *Liebig's Annal.*, t. CXLVI, p. 142, 1868.

et il considère l'acide urique comme un glycocolle uni à l'acide cyanique, analogue à l'acide hippurique, qui est un glycocolle conjugué à l'acide benzoïque.

La solution aqueuse d'un urate ne dégage pas d'ammoniaque quand on la maintient une heure à 180-190° (Cazeneuve et Hugounenq) (1); il en est de même au contact de la magnésie pure (Berthelot et André) (2).

Les solutions alcalines d'acide urique conservées à l'air sont rapidement transformées, par oxydation, en acide uroxanique (Stœdeler) (3) :

$$\underset{\text{Ac. urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + 2H^2O + O = \underset{\text{Ac. uroxanique.}}{C^5H^8Az^4O^6}$$

et, par un contact prolongé, en acide carbonique, urée et glyoxalylurée (Nencki et Sieber) (4).

Les solutions neutres ou alcalines d'acide urique sont oxydées, avec transformation en allantoïne, par le peroxyde de plomb, le permanganate de potassium, le bioxyde de manganèse, le cyanure rouge, les oxydes cuivrique et mercurique, l'ozone :

$$\underset{\text{Ac. urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + H^2O + O = \underset{\text{Allantoïne.}}{C^4H^6Az^4O^3} + CO^2.$$

Chauffé avec la liqueur cupro-potassique, l'acide urique la réduit à l'état d'oxyde cuivreux quand il se trouve dans la proportion de 1 molécule ($C^5H^4Az^4O^3$), pour 2 molécules d'hydrate cuivrique ($2CuO^2H^2$); si, pour une solution à 0,05 p. 1000 d'acide urique au maximum, la proportion est égale ou moindre de 1 seule molécule CuO^2H^2 pour 1 molécule urique, il se forme alors de l'urate cuivreux insoluble (Worm Muller) (5).

L'oxydation de l'acide urique dans un milieu acide, par l'acide azotique concentré et froid, par le chlore, le brome ou l'iode, le dédouble en alloxane et urée :

$$\underset{\text{Ac. urique}}{C^5H^4Az^4O^3} + H^2O = \underset{\text{Alloxane.}}{C^4H^2Az^2O^4} + \underset{\text{Urée.}}{CH^4Az^2O}.$$

A chaud, l'alloxane, oxydée à son tour, se transforme en acide parabanique :

$$\underset{\text{Alloxane.}}{C^4H^2Az^2O^4} + O = \underset{\text{Ac. parabanique.}}{C^3H^2Az^2O^3} + CO^2.$$

La solution d'acide urique dans l'acide azotique ou l'eau de chlore, évaporée à sec au bain-marie, laisse un résidu jaune qui devient rouge à une température un peu plus élevée, et se colore en rouge pourpre par addition d'ammoniaque

(1) Cazeneuve et Hugounenq, (2) *Bull. de la Soc. chim. de Paris*, t. XLVIII, p. 82.
(2) Berthelot et André (2), *Bull. de la Soc. chim. de Paris*, t. XLVII, p. 840.
(3) Stœdeler, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. LXXVIII, p. 286.
(4) Nencki et Sieber, *Journ. f. prakt. Chem.* (2) t. XXIV, p. 496.
(5) Worm Muller, *Pflüger's Archiv*, t. XXVII, p. 22, 1882.

(purpurate d'ammonium, *murexide*), en rouge bleu au contact de la soude ou de la potasse.

Dans cette réaction, l'acide urique oxydé se transforme en alloxantine $C^8H^4Az^4O^7$, qui doit être envisagée comme une combinaison d'alloxane $C^4H^2Az^2O^4$, et d'acide dialurique $C^4H^4Az^2O^4$ ou $CO\begin{matrix}\diagup AzH - CO \diagdown \\ \diagdown AzH - CO \diagup\end{matrix}CH.OH$, avec élimination de 1 molécule d'eau :

$$\underset{\text{Alloxane.}}{C^4H^2Az^2O^4} + \underset{\text{Ac. dialurique.}}{C^4H^4Az^2O^4} = \underset{\text{Alloxantine.}}{C^8H^4Az^4O^7} + H^2O.$$

L'ammoniaque transforme l'acide dialurique en dialuramide, acide amido-barbiturique ou uramile $CO\begin{matrix}\diagup AzH - CO \diagdown \\ \diagdown AzH - CH \diagup\end{matrix}CH.AzH^2$, et l'acide purpurique à son tour peut être considéré comme une combinaison d'alloxane et de dialuramide :

$$\underset{\text{Alloxane.}}{C^4H^2Az^2O^4} + \underset{\text{Dialuramide.}}{C^4H^5Az^3O^3} = \underset{\text{Ac. purpurique.}}{C^8H^5Az^5O^6} + H^2O.$$

D'ailleurs, le dialurate ammonique se transforme, à 100°, en purpurate d'ammonium, en absorbant l'oxygène de l'air :

$$\underset{\text{Dialurate ammoniq.}}{2C^4H^3Az^2O^4.AzH^4} + O = \underset{\text{Purpurate ammoniq.}}{C^8H^4Az^5O^6.AzH^4} + 3H^2O$$

et l'alloxantine elle-même se colore en pourpre, au contact de l'ammoniaque, par suite de la formation du même purpurate d'ammonium :

$$\underset{\text{Alloxantine.}}{C^8H^4Az^4O^7} + 2AzH^3 = \underset{\text{Purpurate ammoniq.}}{C^8H^4Az^5O^6.AzH^4} + H^2O$$

Le PURPURATE D'AMMONIUM $C^8H^4Az^5O^6.AzH^4$, cristallise en prismes à 4 pans, avec reflets mordorés, et contient 1 aq. qu'il perd à 100° ; peu soluble dans l'eau froide, il est plus soluble dans l'eau bouillante, avec coloration pourpre ; il est insoluble dans l'alcool et l'éther ; l'acide chlorhydrique précipite, de sa solution, de la dialuramide $C^4H^5Az^3O^3$ incolore. L'acide azotique le transforme en alloxane. Il teint la soie mordancée aux sels mercuriques en rouge et pourpre (Ch. Lauth).

L'action prolongée de l'hypobromite de soude, à froid, dégage de l'acide urique 47,1 p. 100 de l'azote qu'il contient (Hüfner) (1), 47,8 p. 100 d'après Falck (2) ; à chaud tout l'azote se dégage (Magnier de la Source) (3).

L'acide urique est précipité plus complètement de ses solutions que par l'acide

(1) Hüfner, *Journ. f. prakt. Ch.* (2), t. III, p. 21.
(2) Falck, *Pflüger's Archiv*, t. XXVI, p. 406.
(3) Magnier de la Source, *Bull. Soc. Chim.*, t. XXI, p. 291.

chlorhydrique, au moyen de l'acide phosphomolybdique, sous la forme de grains brun chocolat. Il en est de même de l'acide picrique qui entraîne aussi la créatinine (Jaffé) (1).

Les solutions d'urates, traitées par un mélange de nitrate d'argent et de mixture magnésienne, donnent un précipité blanc qui renferme tout l'acide urique (Salkowski) (2) sous la forme d'une combinaison contenant, pour 1 molécule d'acide urique, 1 atome d'argent avec de la magnésie et probablement un métal alcalin (Maly) (3).

En présence d'un excès de carbonate alcalin, les solutions uriques, traitées par l'hyposulfite cuivreux (Arthaud et Butte) (4), donnent encore un précipité blanc, grumeleux, qui, pour 1 molécule d'acide urique, contient 1 seul d'atome de cuivre (Arthaud et Butte, Garnier) (5) ;

Ce précipité ne se forme que partiellement dans les solutions neutres ou trop peu alcalines (Huppert (6), Garnier (7).

L'hydrogène naissant (amalgame de sodium et eau) enlève de l'oxygène à l'acide urique, et le réduit successivement à l'état de xanthine, puis d'hypoxanthine (Strecker et Rheineck, 1864):

$$\underset{\text{Ac. urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + H^2 = \underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2} + H^2O.$$

$$\underset{\text{Ac. urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + 2H^2 = \underset{\text{Hypoxanthine.}}{C^5H^4Az^4O} + 2H^2O.$$

Cependant Fischer (8), n'a pu transformer par le même procédé l'acide urique en xanthine.

Réactions caractéristiques de l'acide urique. — 1° Examen microscopique des cristaux; — 2° Réaction de la murexide (p. 758); — 3° Réduction à chaud de la liqueur cupro-potassique, avec précipité rouge d'oxydule cuivreux ou blanc d'urate cuivreux (W. Muller); — 4° La solution alcaline d'acide urique réduit le carbonate d'argent en noir; une bande de papier à filtre, plongée successivement dans le nitrate d'argent, puis le carbonate de soude, reste imprégnée de carbonate d'argent qu'une goutte de solution urique colore immédiatement en noir (Schiff) (9); — 5° Par l'hypochlorite de soude et le phénol, coloration rouge, puis verte (Engel) (10); — 6° Une solution d'urate, traitée par une solution iodée d'hypochlorite de soude, prend une coloration rosée qui disparaît par un excès de soude (Dietrich); — 7° La solution urique, traitée par l'acide phosphomolybdique, puis par la potasse, donne

(1) Jaffé, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. X, p. 393, 1886.
(2) Salkowski, *Virchov's Archiv*, t. LII, p. 58, 1871.
(3) Maly, *Jahresber. f. Thierch.*, t. II, p. 178.
(4) Arthaud et Butte, *C. R. Soc. de Biol.*, 9 nov. 1889.
(5) Garnier, *Rev. medic. de l'Est*, 1895, p. 257.
(6) Huppert, *Anal. des Harns*, de Neubauer et Vogel, 1890, p. 550.
(7) Garnier, *Rev. med. de l'Est*, 1895, p. 257.
(8) Fischer, *Ber. d. chim. Ges.*, t. XVII, p. 329, 1884.
(9) Schiff, *Ann. de Ch. u. Pharm.*, t. CIX, p. 67.
(10) Engel, *Centralblatt*, 1875, p. 246.

aussitôt un précipité bleu d'un brillant métallique de molybdate d'oxyde de molybdène; application à la recherche microchimique de l'acide urique, en l'absence de matière albuminoïde qui donne la même réaction.

Urates. — L'acide urique bibasique $C^5H^2Az^4O^3.H^2$ forme deux espèces de sels. Les urates neutres alcalins sont solubles dans l'eau ; les sels terreux sont moins solubles, mais les urates acides, comparés aux urates neutres, sont moins solubles pour les sels alcalins, plus solubles pour les sels terreux, ainsi que le montre le tableau suivant :

SOLUBILITÉ DANS L'EAU FROIDE DE L'ACIDE URIQUE ET DE SES SELS

	VOLUME D'EAU A 15°		VOLUME D'EAU A 15°
Acide urique........	16.000 parties.	Urate acide de K...	780 à 800
Urate neutre de K....	44 à 50 —	— Na..	1.100 à 1.200
— Na...	77 —	— AzH^4	1.800
— AzH^4..	Inconnu.	— Ca...	603
— Ca....	1.500 —	— Li...	368
— Mg...	2.700 —	— Piperazidine.	48

L'urine normale renferme les sels acides que l'on rencontre aussi, à côté de l'acide urique, dans les SÉDIMENTS BRIQUETÉS, avec leurs formes cristallines caractéristiques pour chacun. La solubilité relativement grande de l'urate acide de chaux explique sa rareté dans les dépôts urinaires qui contiennent surtout, outre l'acide urique, de l'urate acide de soude, et peuvent atteindre 1 gramme dans l'urine des 24 heures. A mesure que ces sédiments uriques se déposent, la réaction de l'urine devient de moins en moins acide. Les urates les plus solubles sont ceux de lithine et de piperazine, de lysidine, etc..., dont on cherche à provoquer la formation dans le traitement de la diathèse urique.

Urate ammoniaco-magnésien. — Les solutions uratiques et, par conséquent, l'urine, traitées par la mixture ammoniaco-magnésienne qui sert pour la précipitation de l'acide phosphorique, donnent un précipité blanc d'urate ammoniaco-magnésien répondant à la formule $(C^5H^2Az^4O^3.H)^{10}(AzH^4)^8.Mg.5H^2O$, contenant 0,906 de Mg p. 100 (Guérin et Thorion) (1).

Urate d'urée. — Si l'on admet que l'urine contienne une moyenne de $0^{gr},8$ à 1 gramme d'acide urique pour une émission de 1.500 à 2.000 centimètres cubes, dans les 24 heures, cette quantité d'acide, supposée libre, exigerait de 15 à 18 litres d'eau pour la dissoudre ; mais Rüdel (2) a trouvé qu'un litre de solution aqueuse d'urée à 2 p. 100 dissout en moyenne $0^{gr},529$ d'acide urique, de telle sorte que 1.500 à 2.000 centimètres cubes d'urine à $1^{gr},5$ — 3,7 p. 100 d'urée en moyenne (Bischoff) peuvent dissoudre, grâce à l'urée seule, de $0^{gr},8$ à 1 gramme

(1) Rüdel, *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak*, t. XXX, p. 469, 1892, et *Jahr. f. Th.*, t. XXII, p. 199.
(2) Guérin et Thorion, *Rev. med. de l'Est*, t. XXVI, p. 202, 1892.

d'acide urique. Si la proportion d'urée augmente, la quantité d'acide urique précipitable par les acides diminue; de là l'excès d'acide nécessaire pour précipiter l'acide urique de l'urine. L'auteur attribue la solubilité de l'acide urique dans les solutions d'urée à l'existence et à la formation de la combinaison

urée + acide urique + eau

qu'il a réussi à préparer, et qui est en définitive un *urate d'urée*, analogue aux autres sels cristallins qu'elle forme avec les divers acides.

Produits d'oxydation de l'acide urique. — Les oxydants agissent sur l'acide urique dans deux directions différentes et le dédoublent, les uns en alloxane et urée (milieu acide), les autres en allantoïne et acide carbonique (milieu alcalin). Chacun de ces produits, par des décompositions nouvelles, oxydations ou réductions, donne naissance à une série de dérivés de plus en plus simples et aboutissent, en fin de compte, à l'urée, l'acide carbonique et l'eau ; il existe donc deux séries parallèles de dérivés uriques, la série de l'alloxane et celle de l'allantoïne, dont les termes sont extrêmement intéressants pour le chimiste, mais parmi lesquels nous ne mentionnerons que les principaux, exprimés par leurs formules de constitution, dans les deux tableaux suivants :

1° *Série de l'alloxane.*

$$\begin{array}{l} AzH - CO \\ |\qquad\quad | \\ CO \qquad C - AzH \diagdown \\ |\qquad\quad \| \qquad\qquad\; CO \\ AzH - C - AzH \diagup \end{array} + H^2O + O = \begin{array}{l} AzH - CO \\ |\qquad\quad | \\ CO \qquad CO \\ |\qquad\quad | \\ AzH - CO \end{array} + CO\begin{array}{l} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{array}$$

Acide urique. — Alloxane (Mésoxalyle-urée). — Urée.

$$\begin{array}{l} AzH - CO \\ |\qquad\quad | \\ CO \qquad CO \\ |\qquad\quad | \\ AzH - CO \end{array} + O = \begin{array}{l} AzH - CO \\ |\qquad\quad | \\ CO \qquad\; | \\ |\qquad\quad | \\ AzH - CO \end{array} + CO^2$$

Alloxane. — Ac. parabanique (Oxalylurée).

$$\begin{array}{l} AzH - CO \\ |\qquad\quad | \\ CO \qquad\; | \\ |\qquad\quad | \\ AzH - CO \end{array} + H^2O = \begin{array}{l} AzH^2 \quad COOH \\ |\qquad\qquad | \\ CO \qquad\quad\; | \\ |\qquad\qquad | \\ AzH - CO \end{array}$$

Ac. parabanique. — Ac. oxalurique.

$$\begin{array}{l} AzH^2 \quad COOH \\ |\qquad\qquad | \\ CO \qquad\quad\; | \\ |\qquad\qquad | \\ AzH - CO \end{array} + H^2O = CO\begin{array}{l} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{array} + \begin{array}{l} COOH \\ | \\ COOH \end{array}$$

Ac. oxalurique. — Urée. — Ac. oxalique.

Dans cette série, l'on trouve encore l'ALLOXANTINE $C^8H^4Az^4O^7$, l'ACIDE DIALURIQUE ou oxymalonylurée $C^4H^4Az^2O^4 = CO\begin{array}{l} \diagup AzH - CO \diagdown \\ \diagdown AzH - CO \diagup \end{array} CHOH$, l'URAMILE ou DIALURA-

MIDE (acide amidobarbiturique) $C^4H^5Az^3O^3 = CO\langle{}^{AzH - CO}_{AzH - CO}\rangle CH.AzH^2$, l'ACIDE BARBITURIQUE ou malonylurée $C^4H^4Az^2O^3 = CO\langle{}^{AzH - CO}_{AzH - CO}\rangle CH^2$, l'ACIDE ALLOXANIQUE $C^4H^4Az^2O^5 = CO\langle{}^{AzH - CO.CO.COOH}_{AzH^2}$.

2° *Série de l'allantoïne.*

$$\begin{array}{l} AzH - CO \\ | \quad\quad\ | \\ CO \quad\ C - AzH \\ | \quad\quad\ \| \qquad\quad \rangle CO \\ AzH - C - AzH \end{array} + H^2O + O = \begin{array}{l} AzH - CHOH \\ | \qquad\quad | \\ CO \qquad\ | \\ | \qquad\quad | \\ AzH - C = Az.CO.AzH^2 \end{array} + CO^2$$

Ac. urique. — Allantoïne.

$$\begin{array}{l} AzH - CO \\ | \qquad\ | \\ CO \qquad | \\ | \qquad\ | \\ AzH - C = Az.CO.AzH^2 \end{array} + 2H^2 = \begin{array}{l} AzH - CH^2 \\ | \qquad\ | \\ CO \qquad | \\ | \qquad\ | \\ AzH - C = Az.CO.AzH^2 \end{array} + H^2O$$

Allantoïne. — Glycolurile.

$$\begin{array}{l} AzH - CH^2 \\ | \qquad\ | \\ CO \qquad | \\ | \qquad\ | \\ AzH - C = Az.CO.AzH^2 \end{array} + 2H^2O = CO\langle{}^{AzH^2}_{AzH^2} + \begin{array}{l} AzH^2 - CH^2 \\ | \qquad\ | \\ CO \qquad | \\ | \qquad\ | \\ AzH^2 \quad COOH \end{array}$$

Glycolurile. — Urée. — Ac. hydantoïque.

$$\begin{array}{l} AzH - CH^2 \\ | \qquad\ | \\ CO \qquad | \\ | \qquad\ | \\ AzH^2 \quad COOH \end{array} + AzH^3 = CO\langle{}^{AzH^2}_{AzH^2} + \begin{array}{l} CH^2.AzH^2 \\ | \\ CO.OH \end{array}$$

Ac. hydantoïque. — Urée. — Glycocolle.

$$\begin{array}{l} AzH - CH^2 \\ | \qquad\ | \\ CO \qquad | \\ | \qquad\ | \\ AzH - C = Az.CO.AzH^2 \end{array} + H^2O = CO\langle{}^{AzH^2}_{AzH^2} + \begin{array}{l} AzH - CH^2 \\ | \\ CO \\ | \\ AzH - CO \end{array}$$

Glycolurile. — Urée. — Hydantoïne. (Glycolylurée).

$$\begin{array}{l} AzH - CO \\ | \qquad\ | \\ CO \qquad | \\ | \qquad\ | \\ AzH - C = Az.CO.AzH^2 \end{array} + H^2O = CO\langle{}^{AzH^2}_{AzH^2} + \begin{array}{l} AzH - CH.OH \\ | \qquad\ | \\ CO \qquad | \\ | \qquad\ | \\ AzH - CO \end{array}$$

Allantoïne. — Urée. — Ac. allanturique. (Urée glyoxylique).

$$\begin{array}{l} AzH - CHO \\ | \qquad\ | \\ CO \qquad | \\ | \qquad\ | \\ AzH - CO \end{array} + H^2O = CO\langle{}^{AzH^2}_{AzH^2} + \begin{array}{l} CHO \\ | \\ COOH \end{array}$$

Ac. allanturique. (Urée glyoxylique). — Urée. — Ac. glyoxylique.

$$2\begin{array}{c} CHO \\ | \\ COOH \end{array} + H^2O = \begin{array}{c} COOH \\ | \\ COOH \end{array} + \begin{array}{c} CH^2.OH \\ | \\ COOH \end{array}$$

Ac. glyoxylique. — Ac. oxalique. — Ac. glycolique.

En résumé, les oxydants ou bien donnent, avec l'acide urique, des composés qui renferment 4 atomes d'azote et constituent des diuréides (allantoïne), ou bien dédoublent sa molécule en urée, d'une part, et en corps à 2 atomes d'azote seulement (alloxane) qui fonctionnent comme uréides simples.

Constitution de l'acide urique. — L'étude des produits de décomposition de l'acide urique permet de l'envisager soit comme une *uréide* ou dérivé de l'urée, soit comme une *cyamide* ou dérivé de la cyanamide $CAz.AzH^2$. Aussi n'est-on pas encore fixé sur sa constitution exacte et a-t-on pu proposer, pour la représenter, un certain nombre de formules différentes dont nous ne citerons que les plus récentes :

$$\begin{array}{ll} AzH - CO & \\ | \quad\quad\quad | & \\ CO \quad HC.Az = C = AzH & \\ | \quad\quad\quad | & \\ AzH - CO & \end{array}$$

Erlenmeyer.

$$\begin{array}{l} AzH - C - AzH \\ | \quad\quad \diagdown \quad\quad \diagdown \\ CO \quad\quad CO \quad CO \\ | \quad\quad \diagup \quad\quad \diagup \\ AzH - C - AzH \end{array}$$

Fittig.

$$\begin{array}{l} AzH - CO \\ | \quad\quad\quad | \\ CO \quad\quad Az.CH^2.CAz \\ | \quad\quad\quad | \\ AzH - CO \end{array}$$

Wurtz.

$$\begin{array}{l} AzH - CO \\ | \quad\quad\quad | \\ CO \quad\quad CH - AzH.CAz \\ | \quad\quad\quad | \\ AzH - CO \end{array}$$

A. Gautier.

$$\begin{array}{l} AzH - CO \\ | \quad\quad\quad | \\ CO \quad\quad C - AzH \diagdown \\ | \quad\quad\quad || \quad\quad\quad\quad CO \\ AzH - C - AzH \diagup \end{array}$$

Medicus.

Toutes rendent plus ou moins bien compte des décompositions de l'acide urique ; mais celle de Fittig et surtout celle de Medicus (1) admise par Wislicenus, Fischer, Grimaux, paraît le mieux s'adapter à ces réactions et expliquer la première synthèse de l'acide urique par le glycocolle et l'urée, et la nouvelle du même auteur par l'urée et l'acide trichloracétique (2) ; l'acide urique renfermerait deux restes de l'urée $[CO(AzH)^2]$ et serait par suite une *diuréide*.

Présence de l'acide urique dans l'organisme.

L'acide urique est, après l'urée, l'élément azoté le plus important de l'urine de l'homme et des carnivores. Dans les 24 heures, l'homme bien portant en excrète de $0^{gr},2$ à 1 gramme, à côté de 30 à 35 grammes d'urée. Il se trouve dans l'urine sous la forme d'urates acides alcalins et terreux, et surtout d'urate monosodique qui accompagne l'acide libre dans les sédiments briquetés ; cependant

(1) Medicus, *Ann. de Ch. u. Pharm.*, t. CLXXV, p. 230, 1875.
(2) Horbaczewski, *Monatsh. f. Chemie*, t. VIII, p. 201 et 584, 1887.

une très minime quantité doit s'y trouver en liberté, dont on reconnaît la forme cristalline dans ces sédiments.

L'acide urique a été trouvé dans le sang, les reins, le cerveau, le foie, le poumon, la rate, les muscles et dans certaines sécrétions: salive, mucus nasal, bronchique et utéro-vaginal, etc. A l'état pathologique, il augmente notablement dans le sang, les divers organes et l'urine (gravelle urique) où il peut donner naissance à des concrétions (sables, graviers, calculs). Chez les goutteux et dans le rhumatisme articulaire, il s'accumule au voisinage des articulations et s'y dépose à l'état d'urate de soude, sous forme de concrétions tophacées. Dans la le leucémie, la proportion d'acide urique augmente considérablement et peut atteindre jusqu'à 5^{gr},7 en 24 heures (Schultzen).

L'acide urique contenu dans l'urine des carnivores fait place à l'acide hippurique dans celle des herbivores; ainsi, tandis que l'urine du veau allaité est fortement acide et contient autant d'urée et d'acide urique que l'urine humaine, l'urine de la vache devenue herbivore est alcaline et riche en acide hippurique. Il forme la presque totalité de l'excrétion boueuse des oiseaux et des reptiles et des déjections des insectes (mouches).

Origine et mode de formation de l'acide urique

De même que pour l'urée, l'origine albuminoïde de l'acide urique paraît résulter de l'observation que son excrétion par les urines augmente en même temps que celle de l'urée, dans toutes les circonstances où la décomposition des matières albuminoïdes est suractivée dans l'économie animale (alimentation carnée, fièvre, etc.).

L'acide urique étant une uréide et se transformant sous l'influence des oxydants en urée et en d'autres uréides plus simples qui aboutissent elles-mêmes à la production d'urée, on en a conclu naturellement qu'il devait être un produit d'oxydation intermédiaire entre les matières albuminoïdes et l'urée ; cette théorie est étayée par la transformation directe de l'acide urique en urée sous l'influence de l'ozone ou après ingestion dans l'organisme des chiens (1), par sa synthèse au moyen de l'urée et du glycocolle, par sa décomposition inverse, au contact de l'eau, en urée et glycocolle que l'oxydation transforme à son tour en urée, puis par sa production chez les oiseaux aux dépens de la leucine, de l'acide aspartique, du glycocolle et de l'asparagine, acides amidés dont la plupart sont les produits de dédoublement par hydratation de l'albumine (Meyer et Jaffé (2), Cech) (3).

On sait, d'autre part, que, dans la fièvre et dans toutes circonstances où les oxydations sont ralenties dans l'organisme, troubles respiratoires, rhumatisme, goutte, etc., la proportion d'acide urique augmente dans les urines, aussi bien

(1) Zabelin, *Liebig's Ann.* Vol. suppl. II, p. 326, 1862 et 1863.
(2) Meyer et Jaffé, *Ber. d. d. ch. Gesellsch.*, t. X, p. 1930, 1877.
(3) Cech, *Ber. d. d. ch. Gesellsch.*, t. X, p. 1461, 1877.

qu'avec une nourriture azotée surabondante. Tous ces faits, de même ordre, tendent à faire envisager l'acide urique comme un terme intermédiaire, comme un produit *vers l'urée*, et expliquent le but cherché dans l'usage des alcalins que l'on représente comme devant assurer une transformation plus complète des albuminoïdes en urée et, par la suractivité imprimée aux combustions intraorganiques, diminuer la production de l'acide urique.

Si les faits qui précèdent sont corroborés par l'excrétion presque unique d'acide urique chez les serpents dont la respiration est lente, en revanche ils n'expliquent pas comment les oiseaux, dont la respiration est si active que la cavité de leurs os longs se trouve remplie d'air, excrètent une si grande quantité d'acide urique (Knieriem) (1) ; malgré l'intensité des phénomènes respiratoires, la sécrétion boueuse ne contient presque que de l'acide urique et des urates, avec 2 à 4 p. 100 environ d'urée seulement (Minkowski). On n'explique rien en faisant remarquer que la consistance de l'excrétion, due à une pénurie d'eau, s'accommode bien de la présence de l'acide urique peu soluble, et que, si l'oxydation des matières protéiques s'arrête pour la plus grande partie à la phase d'acide urique, une autre partie subit une oxydation plus complète, l'azote étant éliminé à l'état gazeux.

D'ailleurs, chez les chats, chiens ou lapins placés dans une atmosphère raréfiée, la diminution des phénomènes d'oxydation ne se traduit pas par une augmentation de l'acide urique dans les urines (Senator) (2), mais par un accroissement de l'urée que l'on doit attribuer à une suractivité des hydratations (Fränkel et Geppert) (3). Il est vrai qu'on constate une relation manifeste entre la production de l'acide urique et les fonctions de la peau (respiration cutanée, sueur, etc.) ; car il augmente notablement chez les individus et dans les espèces dont la peau fonctionne mal, tels les rhumatisants, les oiseaux et les serpents, tandis que son élimination et sa combustion sont suractivées par tous les moyens hygiéniques qui assurent le bon fonctionnement du tégument externe, par exemple le massage, les frictions sèches, les douches, les bains de vapeur, etc., (Forestier) (4).

Les relations de formule qui existent entre la xanthine, l'hypoxanthine, la guanine et l'acide urique, et la grande analogie de leurs produits de décomposition, parmi lesquels on trouve l'urée, l'acide parabanique et l'acide oxalique, ont fait supposer que l'acide urique pourrait provenir de ces matières azotées par oxydation. On a pu, en effet, transformer la guanine et l'hypoxanthine en xanthine, mais non plus celle-ci en acide urique (5) ; en revanche, l'acide urique traité par les réducteurs, donne de la xanthine, puis de l'hypoxanthine (Strecker et Reineck).

D'autre part, l'ingestion de l'ammoniaque à l'état de carbonate et de formiate,

(1) Knieriem, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XIII, p. 36, 1877.
(2) Senator, *Virchow's Archiv*, t. XLII, p. 35, 1888.
(3) Fränkel et Geppert, *Ueber die Wirkungen der verdünnten Luft, auf den Organismus*, Berlin, 1883.
(4) Forestier, *Ann. génér. d'hydrologie*, 1891, p. 328.
(5) Cependant von Mach a observé la transformation de l'hypoxanthine en acide urique dans l'organisme des oiseaux.

mais non de sulfate ou d'azotate, est suivie d'une augmentation de la sécrétion urique chez les poulets (von Mach) (1) ; l'urée absorbée de la même façon est également transformée en acide urique chez les oiseaux (Schrœder) (2), et ne se retrouve pas dans les excréments. Ces faits, spéciaux, il est vrai, aux oiseaux, sembleraient donc prouver de leur côté que l'acide urique peut se former aux dépens de l'urée et même de l'ammoniaque, par un processus de synthèse, et que, par suite, dans la théorie de l'origine albuminoïde de l'acide urique, il faudrait admettre deux phases successives, l'une d'oxydation avec produits de moins en moins complexes dérivant les uns des autres, l'autre de synthèse. On peut invoquer, comme exemple autorisant cette hypothèse, la synthèse de l'acide urique au moyen du glycocolle et de l'urée; mais aucun fait ne démontre que pareille réaction se produise dans l'organisme.

La formation de l'acide urique paraît, jusqu'à un certain point, liée à celle de l'acide oxalique ; car celui-ci résulte aussi d'oxydations insuffisantes, et la gravelle urique est fréquemment accompagnée de gravelle oxalique. En outre, l'acide oxalique est un produit de dédoublement des matières albuminoïdes et aussi de l'acide urique (p. 762).

Enfin, A. Gautier (3) estime qu'il pourrait y avoir un rapport direct entre l'élimination de la bile et celle de l'acide urique et de l'urée ; en effet, les congestions du foie et l'ictère provoquent des dépôts d'urates dans l'économie, et l'acide glycocholique, qui représente l'un des produits de la destruction des globules rouges, dérive peut-être de la nucleine qu'ils contiennent ; or il compte, parmi ses produits de dédoublement, le glycocolle qui est l'un des termes de la synthèse de l'acide urique.

On a plus récemment tenté de rattacher la formation de l'acide urique à la multiplication des leucocytes, et, par suite, au dédoublement de la nucleine de leurs noyaux cellulaires, en faisant remarquer que les produits de décomposition tout spéciaux (von Noorden) de cette matière azotée et phosphorée, la xanthine, l'hypoxanthine, la guanine et l'adénine, leucomaïnes dont la présence en quantité notable dans les organes glandulaires, foie, rate, pancréas, etc., est une preuve de l'activité cellulaire de ces glandes, accompagnent l'acide urique dans l'urine normale.

Or, l'une des affections le plus nettement caractérisée par une augmentation considérable de la sécrétion urique est la *leucémie* (Bartels, Schultzen) (4) dans laquelle l'urine peut contenir jusqu'à 5gr,72 d'acide urique par 24 heures. Dans cette maladie, l'augmentation énorme des globules blancs contenus dans le sang et la suractivité des organes lymphoïdes ont pour conséquence une destruction plus grande de ces globules blancs riches en nucleine et, par suite, le déversement continu et notablement accru des produits de décomposition de la nucleine, c'est-à-dire des bases dites xanthiques, d'abord dans le sang où, depuis long-

(1) Von Mach, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXIV, p. 389, 1888.
(2) Schrœder, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 228, 1878.
(3) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1890, p. 615.
(4) Bartels a trouvé 4gr,2 d'acide urique dans l'urine de 24 heures (*D. Arch. f. klin. Med.*, t. I, p. 23, 1866), et dans un autre cas, Schultzen a trouvé jusqu'à 4gr,5 d'acide libre, et 1gr,45 d'urate ammonique dans le sédiment de l'urine des 24 heures.

temps, Steinberg et Schultzen (1) avaient signalé la présence des substances qui caractérisent le liquide splénique, telles que les acides formique, acétique, lactique, la leucine, la tyrosine et l'hypoxanthine, puis, de là, dans les urines dans lesquelles, à côté d'une notable diminution de l'urée (12 grammes d'urée pour 1 d'acide urique) (Ranke, Salkowski) provoquée par le mauvais état de la nutrition générale, on constate une augmentation anormale de xanthine, d'hypoxanthine et d'adénine (Stadthagen) (2), ainsi que d'hétéroxanthine (Salomon) (3). Il y a là une bien curieuse coïncidence dans cette suractivité de destruction des globules blancs de la leucocythémie, suivie de l'apparition d'une proportion anormale de bases xanthiques dans le sang et dans les urines où elles accompagnent un énorme excès d'acide urique.

Puis on a observé, chez l'individu sain, que le moment de l'excrétion maxima de l'acide urique dans les 24 heures coïncide presque avec le maximum d'intensité de la résorption intestinale, et, par suite, avec le maximum d'activité migratrice ou *diapédèse* des globules blancs de la lymphe et du chyle. Enfin, comment expliquer la diminution de l'excrétion urique consécutive à l'ingestion du sulfate de quinine (Ranke) (4) autrement que par la diminution de l'activité cellulaire des globules blancs dont les mouvements sont notablement ralentis et même supprimés, ainsi que Binz (5) l'a démontré.

Toutes ces considérations montrent que l'on ne peut pas plus séparer la formation de l'acide urique des phénomènes de la vie intime des globules blancs, comme on l'a d'ailleurs constaté chez un nombre déjà grand d'animaux inférieurs, ou én général de l'activité physiologique des noyaux cellulaires, que la production des bases xanthiques; et que, si l'opinion de Kossel est vraie pour ces bases, à savoir que ces composés azotés cristallisables que l'on trouve dans les diverses glandes, dans le tissu musculaire, etc., et qui passent dans les urines, doivent être considérés aujourd'hui comme dérivant de la nucleine des noyaux cellulaires plutôt que des matières albuminoïdes, il doit en être de même pour la majeure partie de l'acide urique que l'on ne peut plus exclusivement considérer comme un produit intermédiaire vers l'urée, mais surtout, ainsi que le disait Marès en 1887 (6), comme un des termes distincts du dédoublement de composés très complexes, d'origine cellulaire, arrivés à leur forme d'élimination définitive.

Tel était l'état de la question en 1889, quand l'auteur de la synthèse de l'acide urique, Horbaczewski (7), lui fit faire un pas considérable, qu'on peut même considérer comme décisif pour sa solution définitive.

L'auteur a démontré tout d'abord, par des analyses faites avec le plus grand soin, que la cirrhose du foie est toujours accompagnée d'une augmentation

(1) Schultzen, *Ueber Leukœmie*, Berlin, 1868.
(2) Stadthagen, *Virchov's Archiv*, t. CIX, p. 396-402, p. 406, 1887.
(3) Salomon, *Zeitsch. f. phys. Chem.*, 1887, t. XI, p. 415.
(4) Ranke, *Beobacht. u. Versuche über die Ausscheidung d. Harnsäure*, Munich, 1858.
(5) Binz, *Arch. f. mikrosc. Anat.*, t. III, p. 383, 1867.
(6) Marès, *Jahr. f. Th.*, t. XVIII, p. 112, 1888.
(7) Horbaczeswki, *Monatsch. f. Chem.*, t. X, p. 624-641, 1889, et *Jahr. f. Th.*, 1889, t. XIX, p. 361.

absolue aussi bien que relative de l'excrétion urique. Il en conclut que le foie ne peut pas être le siège de la formation de l'acide urique, sans quoi, il devrait observer pour lui des variations de même sens que pour l'urée ; or, tandis que l'on voit l'acide urique augmenter, l'urée diminue, et corrélativement l'ammoniaque urinaire augmente, ainsi que l'ont prouvé Hallervorden et Stadelmann (1).

Mais si l'acide urique ne se produit pas dans le foie, l'observation depuis longtemps connue de l'augmentation de cet acide dans la leucémie semble indiquer que, à l'état normal également, les leucocytes doivent participer à la formation de l'acide urique, ce qu'il s'agit de démontrer. Pour cela, Horbaczewski fait réagir sur la pulpe de rate fraîche, très riche en globules blancs, le sang défibriné et frais du veau, en maintenant le mélange pendant 5 à 8 heures dans un ballon porté à la température du corps, 37°-40°, et parcouru par un courant d'air lent.

Au bout de ce temps, on procède à l'extraction et au dosage de l'acide urique produit (2), en prenant comme terme de comparaison une partie du mélange non digéré qui a été consacrée immédiatement à cette recherche. L'auteur a opéré de la même façon sur la pulpe de rate humaine et le sang humain ; voici ses résultats :

	ACIDE URIQUE TROUVÉ	
	Après 5 à 8 heures de contact	Analyse immédiate de contrôle
Rate et sang de veau (9 expér.).	$34^{mgr},2$ à $143^{mgr},7$	0 à $1^{mgr},5$
Rate et sang humains.........	$8^{mgr},6$	0

La conclusion qui en découle naturellement est formulée ainsi par l'auteur : *la formation de l'acide urique chez les mammifères est le résultat de l'action du sang vivant sur les éléments lymphatiques qu'il renferme constamment*, ce qui est d'accord avec les faits suivants.

Hofmeister et Pœhl ont démontré que toute ingestion d'aliments détermine une augmentation notable des leucocytes dans le sang ; or, on sait déjà que l'excrétion de l'acide urique baisse rapidement dans l'inanition et le jeûne, et remonte aussitôt après la reprise de l'alimentation ; d'autre part, l'individu qui reçoit une nourriture abondante et substantielle fabrique plus d'acide urique que celui qui est débilité par un régime insuffisant comme qualité et quantité. L'observation démontre, en outre, l'existence d'une certaine relation, d'une espèce de parallélisme entre la proportion des leucocytes contenue dans le sang et l'excrétion de l'acide urique chez l'homme sain ; ainsi, les enfants, dont le sang est plus riche en globules blancs que celui de l'adulte, fabriquent proportionnellement plus d'acide urique que ce dernier.

(1) Hallervorden et Stadelmann, *Jahresb. f. Thierch.*, t. VI, p. 260, et t. XIII, p. 249.

(2) Le mélange est projeté dans 4 à 5 volumes de solution chaude de chlorure sodique à 1 p. 100, acidulé par l'acide acétique, porté à l'ébullition, puis filtré ; le résidu insoluble est encore traité deux fois de la même manière ; les liquides filtrés réunis sont consacrés à la recherche de l'acide urique par le procédé Ludvig.

Deux ans plus tard, Horbaczewski (1) a modifié un peu le procédé opératoire de son expérience fondamentale, après avoir reconnu que, avant de mélanger la pulpe de rate avec le sang frais, il était préférable, pour obtenir un plus fort rendement, de la délayer dans 8 à 10 fois son volume d'eau et de faire digérer le mélange à 50° pendant 8 heures environ, jusqu'à ce que le liquide entre franchement en putréfaction, mais en évitant cependant une putréfaction trop prononcée qui rend tout résultat négatif.

Le liquide putride est filtré, puis traité par le sous-acétate de plomb qui précipite l'acide urique et les bases xanthiques ; c'est le nouveau filtratum limpide et coloré en rouge qui est consacré à l'expérience finale. La formation de l'acide urique pendant la décomposition putride partielle du mélange, indique nettement qu'il doit être considéré comme un produit spécial à la décomposition des tissus (2).

Ce liquide, absolument exempt d'acide urique et de bases xanthiques, abandonné quelques heures à 40-50°, au contact d'un peu de sang artériel, d'eau oxygénée, ou plus simplement d'oxygène, donne naissance à de l'acide urique dans la proportion de 0gr,0025 pour 1 gramme de rate.

Ce même liquide filtré, porté à l'ébullition, donne immédiatement naissance aux dérivés de l'acide urique, les bases xanthine et hypoxanthine, mais sans trace d'adénine ni de guanine, dont le terme générateur a été oxydé et détruit définitivement dans la putréfaction partielle du tissu de la rate (Schindler) (3).

L'auteur a effectué ultérieurement (4) des dosages précis des principes divers obtenus dans ses expériences, et constaté que la quantité d'acide urique produite dans le premier cas est exactement équivalente à celle des deux bases xanthiques mises en liberté dans le second cas.

Pour lui, cette formation d'acide urique et de bases xanthiques est le résultat du dédoublement d'un terme préliminaire commun, la nucleine des globules lymphoïdes de la rate ; d'ailleurs, la nucleine retirée de la pulpe de la rate après une digestion gastrique artificielle, lui fournit également de l'acide urique, sous l'influence de la putréfaction, comme elle avait donné à Kossel les bases xanthiques par ébullition avec les acides. D'autre part, tous les tissus de l'économie qui renferment de la nucleine donnent naissance à de l'acide urique dans les mêmes conditions que la pulpe de la rate. On peut donc conclure que, chez les mammifères vivants aussi bien que dans les expériences de laboratoire précédentes, l'acide urique est le produit de la décomposition des diverses cellules nucleiniques de l'organisme. Et comme, dans les conditions normales, abstraction faite de quelques épithéliums glandulaires, ce sont surtout les leucocythes qui, comme éléments nucleiniques, sont sujets à la décomposition la plus active, il en résulte que c'est à ces leucocythes que l'on doit rattacher l'origine première de l'acide urique ; mais il peut également provenir de la décomposition des tissus qui accompagne beaucoup d'états pathologiques.

(1) Horbaczewski, *Jahr. f. Thierch*, t. XXI, p. 179, 1891.

(2) Voir, dans *Jahr. f. Thierch*, t. XXII, p. 422-431, 1892, la réclamation de priorité de Marès sur l'origine cellulaire de l'acide urique et la réponse d'Horbaczewski résumant la théorie de la formation de cet acide dans l'organisme des mammifères.

(3) Schindler, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XIX, p. 69, 1889.

(4) Horbaczewski, *Jahresb. f. Thierch*, t. XXII, p. 38, 1892.

Horbaczewski a appuyé ses conclusions de toute une série de preuves qui n'ont cependant pas satisfait tout le monde (Marès, Richter, Kossel) ; passons rapidement en revue ses résultats complémentaires, d'ailleurs fort importants par eux-mêmes.

Toutes les circonstances qui déterminent un accroissement du nombre des leucocytes dans le sang, ont pour résultat une augmentation de l'excrétion urique ; ainsi s'explique l'excrétion plus forte de l'acide urique chez les enfants et surtout les nouveau-nés, dont le sang est plus riche en leucocytes que chez l'adulte. La diminution de l'acide urique dans l'inanition prolongée doit encore être attribuée au plus petit nombre des globules blancs qui augmentent, au contraire, dans le sang, par l'alimentation carnée (Poehl, Lambechs), et déterminent dès lors une hypersécrétion urique (Ranke, Haig, Marès, Camerer). Certains alcaloïdes favorisent la pullulation des leucocytes et, corrélativement, la production d'acide urique, tandis que d'autres diminuent à la fois le nombre des globules et la quantité d'acide urique : agissent favorablement, la pilocarpine, l'antifébrine et l'antipyrine ; sont, au contraire, nuisibles, la quinine et l'atropine.

L'auteur a constaté encore une augmentation urinaire de l'acide urique et des bases xanthiques après administration de la nucleine par la voie sous-cutanée à des cobayes, avec les aliments chez l'homme ; il est vrai que cette absorption est suivie d'une véritable leucocythémie, de telle sorte que l'origine des dérivés uriques se trouve être double. Ce fait, corroboré par Richter qui fit absorber à son sujet 10 grammes de nucleinate de soude, a été contesté par Stadthagen ; cependant Weintrand (1) a obtenu le même résultat, c'est-à-dire une absorption de la nucleine alimentaire et une augmentation consécutive, constante et très prononcée de l'excrétion de l'acide urique, en faisant ingérer à un adulte, au lieu d'aliments azotés ordinaires, des matières riches en nucleine, par exemple 700 à 1.000 grammes de thymus de veau par jour.

Enfin, l'étude des conditions de production de l'acide urique dans les divers états pathologiques prouve que toutes les maladies dans lesquelles les tissus nucleiniques se décomposent (leucémie, empoisonnement par le phosphore ; maladies fébriles aiguës, particulièrement pneumonie, cachexie, cirrhose du foie, brûlures et inflammations de la peau, anémie pernicieuse et même inanition), sont caractérisées par une augmentation de l'excrétion urique.

On a vu précédemment que l'acide urique et les bases xanthiques qui se trouvent dans les urines normales et pathologiques ont une origine commune, proviennent d'une même substance mère ; on conçoit dès lors que, dans la décomposition nucleinique des tissus, les bases xanthiques produites en plus forte quantité peuvent, par une excrétion en proportion anormale, constituer une *diathèse xanthique*, de même qu'il existe une diathèse urique. Pour celle-ci, on doit la considérer comme une cachexie résultant d'un état pathologique latent ou d'une auto-intoxication analogue à celle que provoque la pilocarpine, avec leucocythose pathologique consécutive (Horbaczewski).

En résumé, dans l'état actuel de la science, sans contester la production d'une certaine quantité d'acide urique comme produit accessoire de la désassimilation

(1) Cité par la *Médecine moderne*, 14 sept. 1895, p. 403.

des matières albuminoïdes, et malgré les dénégations obstinées de quelques adversaires de la théorie d'Horbaczewski (1), il semble acquis aujourd'hui que l'excrétion urique, ne variant pas dans des limites aussi étendues qu'on l'avait supposé, suivant la nature animale ou végétale de l'alimentation, suivant que celle-ci est plus ou moins riche en principes albuminoïdes, est, dans une large mesure, indépendante de la destruction plus ou moins complète des substances protéiques dans l'organisme. La majeure partie de l'acide urique provient de la désassimilation de la nucleine, c'est-à-dire principalement des globules blancs; aussi constate-t-on un rapport constant entre la richesse du sang en leucocytes et l'excrétion de l'acide urique. Quant à l'alimentation, elle paraît n'influencer l'élimination de l'acide urique que d'une manière indirecte, en modifiant la richesse du sang en globules blancs; conséquence immédiate, l'ingestion de substances riches en nucleine accroît l'excrétion urique, peut-être encore indirectement par la leucocytose qui paraît être la suite de l'absorption de la nucleine, ainsi que l'a constaté Horbaczewski.

Nous verrons ultérieurement, en faisant le résumé des théories diverses que l'on a proposées pour l'explication de la diathèse urique, que Poehl (2) fait intervenir, dans la désassimilation physiologique de la nucleine, un facteur nouveau, la spermine, qui semble également en provenir; car elle accompagne les bases xanthiques et alloxuriques dans toutes les glandes où la décomposition de la nucleine est si active. Il nous suffira de dire actuellement que cette spermine, agissant par action catalytique dans un milieu alcalin, suractive les oxydations des produits de déchets azotés de l'organisme, assure la combustion presque complète des leucomaïnes et la transformation de la majeure partie de l'acide urique en urée, en un mot combat l'auto-intoxication. Si donc l'acide urique est surtout l'un des produits de dédoublement de la nucleine, dans les conditions normales il disparaît au contact de la spermine alcaline, transformé dans le produit ultime de la désassimilation des composés azotés de l'organisme, c'est-à-dire en urée. Que survienne, au contraire, une cause quelconque de diminution dans l'alcalinité normale du sang, la spermine, au contact de l'acide phosphorique qui provient de la désassimilation des tissus et surtout du tissu nerveux, devient phosphate de spermine insoluble et par suite inactive; dès lors, l'acide urique formé aux dépens de la nucleine n'est plus transformé en urée; les bases xanthiques ne sont plus comburées; ces produits passent, notablement accrus, dans l'urine avec l'acide urique, et les symptômes de l'auto-intoxication se manifestent.

(1) Kossel, en particulier, a prétendu que l'acide urique obtenu par Horbaczewski n'était que de la xanthine précipitable comme lui par l'acide chlorhydrique (*Jahr. f. Th.*, t. XVII, p. 209; t. XXIII, p. 38, 1893). Horbaczewski a clos la discussion en répondant à l'objection précédente que, dans la décomposition par l'acide chlorhydrique du précipité argentique de Salkowski-Ludwig, les cristaux (uriques) se séparent immédiatement et montrent au microscope les formes caractéristiques de pierres à aiguiser; l'analyse qualitative de ces cristaux donne, d'ailleurs, toutes les réactions de l'acide urique pur. Puis, par une longue discussion des procédés analytiques qu'il a employés, il n'aboutit qu'à confirmer une fois de plus l'exactitude de ses résultats et des conclusions qui en découlent (*Jahr. f. Th.*, t. XXIII, p. 38, 1893).

(2) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XXVI, nos 1 et 2, 1894.

Lieu de formation de l'acide urique

La présence de l'acide urique dans le sang, les muscles, le foie, le cerveau, et l'apparition des dépôts articulaires symptomatiques de la goutte et du rhumatisme noueux, sont déjà une présomption de la non-production de ce composé dans le REIN.

La formation continue des dépôts uratiques dans les divers organes après la ligature des vaisseaux du rein (Pawlinoff), après l'extirpation de cet organe (Schrœder) (1) ou la ligature de l'uretère (Colasanti) (2), en sont une preuve manifeste; Garrod (3) reste le seul à soutenir que l'acide urique prend naissance dans des cellules spéciales du rein.

D'après Meissner (4), le FOIE, qui renferme plus d'acide urique que le sang, chez les oiseaux, serait le siège principal de la formation de l'acide urique chez les oiseaux et les reptiles, de même que, chez les mammifères, il fabrique l'urée; (Minkowski) (5) a démontré, en effet, que l'extirpation du foie chez les oies provoquait une diminution d'acide urique et une augmentation d'ammoniaque (50 à 60 p. 100 de l'azote total) dans les urines, de telle sorte que l'acide urique, qui représente 60 à 70 p. 100 de l'azote urinaire total, descend jusqu'à 3 et 6 p. 100. Il semble donc que l'acide urique prenne naissance chez les autres animaux, en partie au moins, dans le foie; et, comme l'urine des oies opérées renferme une quantité d'acide lactique telle qu'elle sature et au delà l'ammoniaque excrétée et conserve à l'urine une réaction fortement acide, Minkowski est d'avis que l'acide urique est normalement produit dans le foie par une synthèse de l'ammoniaque avec un composé exempt d'azote qui n'est peut-être que l'acide lactique. Mais, quelque temps après, Horbaczewski (6), par des dosages soignés, a démontré que la cirrhose du foie s'accompagne constamment d'une augmentation de l'acide urique, alors cependant que la lésion de l'élément cellulaire est démontrée par la diminution de l'urée et par l'augmentation correspondante de l'ammoniaque dans l'urine (Hallervorden et Stadelmann). Si le foie servait réellement à la fabrication de l'acide urique, on devrait observer une diminution parallèle dans l'excrétion de l'urée et de cet acide, et il n'en est rien; donc le foie, qui est l'organe principal de la production de l'urée, ne paraît plus pouvoir être considéré comme le siège de la formation de l'acide urique (Horbaczewski), du moins chez l'homme et les mammifères.

L'apparition initiale de dépôts d'urates dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, après la ligature des uretères, a conduit Pawlinoff (7) à soutenir que l'acide urique prend naissance dans le SANG; en tout cas, Treskin fait jouer

(1) Schrœder, *Moleschott Unters.*, t. XIII, 1881.
(2) Colasanti, *Moleschott Unters.*, t. XIII, 1881.
(3) Garrod, *Proced. Roy. Soc. London*, t. XXV, 1883, t. XXX, 1884.
(4) Meissner, *Zeitsch. f. rationn. Med.*, t. XXXI, p. 144, 1868.
(5) Minkowski, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 41, 1886.
(6) Horbaczewski, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIX, p. 361, 1889.
(7) Paulinoff, *Centralblatt*, 1873.

un rôle considérable à l'alcalinité du sang par rapport à l'acide urique qu'il contient; comme on trouve le plus d'acide urique chez les oiseaux dont le sérum est faiblement alcalin, tandis qu'il n'y en a que peu ou point chez les herbivores au sang très alcalin, comme, d'autre part, le carbonate de soude ingéré fait baisser de moitié l'acide urique excrété par le pigeon, Treskin admet que les alcalis décomposent énergiquement l'acide urique, aussi bien *in vitro* que dans l'organisme (1).

Enfin, d'après une dernière théorie sur laquelle nous nous sommes longuement étendus, on fait provenir l'acide urique des globules blancs, ou, plus exactement, de la *nucleine* des noyaux cellulaires (voir p. 772).

C'était déjà l'opinion de Ranke (2) qui, dès 1858, se basant sur l'augmentation de l'acide urique dans la leucémie et la diminution de l'excrétion urique après usage de la quinine à haute dose, faisait intervenir la RATE comme lieu de formation ; mais ni l'extirpation de la rate (Cl. Bernard), ni les affections de cet organe autres que la leucémie n'apportent de modification quantitative à la sécrétion de l'acide urique.

Les beaux travaux d'Horbaczewski sont venus cependant montrer ce qu'avait de bon l'idée première de Ranke qui, malheureusement, n'avait pu se rendre compte du rôle joué par les globules blancs dans la genèse urique ; il fallut nécessairement la découverte ultérieure de la nucleine, par Miescher, et l'étude de ses produits de décomposition, par Kossel, pour mettre ou plutôt remettre Horbaczewski sur la bonne voie et lui permettre d'instituer les remarquables et nombreuses expériences par lesquelles il démontrait la relation de cause à effet qui existe entre la nucleine des cellules, et particulièrement des leucocytes, et l'acide urique.

En résumé, sans qu'on puisse nier l'intervention évidente du foie chez les oiseaux, on doit reconnaître aujourd'hui le rôle essentiel des globules blancs ou, plutôt, des noyaux cellulaires en général dans la production de l'acide urique chez l'homme et les mammifères, et revenir à l'opinion de Schrœder et Colasanti que cette formation à lieu dans tous les tissus et tous les organes, mais en ajoutant, pour mettre au point leur énoncé, qu'elle se manifeste tout spécialement dans les éléments cellulaires nucleiniques, c'est-à-dire principalement dans les leucocytes.

Transformation et élimination de l'acide urique

Les transformations nombreuses de l'acide urique qui ont été exposées précédemment, et la présence dans le sang et divers organes de certains de ses produits de décomposition tels que l'urée, l'allantoïne, etc., laissent à penser qu'une partie seulement de l'acide urique persiste et se trouve éliminée par les urines, qu'une autre partie, dont rien n'indique l'importance, disparaît dans l'organisme par suite de ses décompositions. Et, en effet, l'injection dans le sang d'urate alcalin

(1) Treskin, *Indicateur medical*, 1887 (en russe).
(2) Ranke, *loc. cit.*

ou l'ingestion d'acide urique est suivie, chez les mammifères, d'une augmentation dans la quantité d'urée des urines.

Mais, en somme, l'acide urique doit être considéré surtout comme un produit de désassimilation dont l'émonctoire naturel est le rein, et dont la formation exagérée ou l'accumulation dans l'économie humaine s'accompagne de symptômes patholiques spéciaux caractéristiques de la *diathèse urique*.

Variations physiologiques de l'acide urique

La quantité d'acide urique éliminée dans les 24 heures par un adulte est des plus variables chez un même individu, et oscille le plus souvent entre 0gr,20 et 0gr,80.

Salkowski (1) se base sur les oscillations énormes que subit l'excrétion urique chez l'homme sain, dans les conditions de vie habituelles, pour se refuser à adopter une moyenne qu'on considérerait comme physiologique ; il conseille plutôt de rechercher, dans chaque cas particulier, quelle est la valeur de cette excrétion qui est avantageuse ou non pour l'individu examiné, et de ne s'appuyer que sur les commemorata pour reconnaître si un chiffre donné d'acide urique représente une excrétion pathologique. On ne doit pas oublier, en outre, que, par suite de sa solubilité si faible, l'acide urique a une tendance considérable à se déposer à l'état solide en certains endroits de l'organisme et à y produire des troubles locaux (tissus divers et articulations, vessie, bassinets du rein, etc.), de telle sorte que la quantité qui est sécrétée avec l'urine ne représente certainement pas tout l'acide fabriqué par l'économie, et que, en tout cas, rien ne prouve qu'elle lui soit proportionnelle.

1° ***Influence du sexe et de l'âge.*** — La sécrétion urique est en moyenne, chez l'homme adulte, de 0gr,6 en 24 heures ; elle est un peu plus faible chez la femme, notablement augmentée, au contraire, chez les nouveau-nés, par suite de la richesse de leur sang en leucocytes (Horbaczewski), ainsi que le montrent les chiffres suivants :

Excrétion moyenne d'acide urique en 24 heures.

chez l'homme..............	0gr,596	(Yvon et Berlioz) (2).
chez la femme..............	0gr,566	
chez le nouveau-né, jusqu'à...	1gr,30	

Chez les nouveau-nés et aux premiers jours de la vie, l'acide urique apparaît en quantité relativement considérable dans les urines où il forme de 7 à 8 p. 100 de l'azote total, ce rapport n'étant que de 1 à 2 p. 100 chez l'adulte ; cette quantité croît d'ordinaire depuis la naissance jusqu'au 3e jour, puis décroît ensuite graduellement [Martin, Ruge et Biedermann, (3) Hofmeier] (4). Les jeunes

(1) Salkowski, *Virchov's Archiv*, 1889, t. CXVII, p. 576.
(2) Yvon et Berlioz, *Rev. de médec.*, 1888, 8.
(3) Martin, Ruge et Biedermann, *Centralb. f. d. med. Wiss.*, 1875, p. 387.
(4) Hofmeier, *Virchov's Archiv*, t. LXXXIX, p. 493.

enfants (de 2 à 9 ans) excrètent encore relativement beaucoup d'acide urique : de $0^{gr},10$ à $0^{gr},27$ pour $5^{gr},1$ à $10^{gr},8$ d'urée et un poids variant de $9^{kg},7$ à $20^{kg},6$ (Pfeiffer).

2° ***Influence du régime alimentaire.*** — Comme pour l'urée, l'alimentation exerce une influence des plus marquées sur la sécrétion urique, chez le même individu. Une nourriture exclusivement animalisée en fait monter le chiffre à 1 gramme, $1^{gr},5$, 2 grammes, et même au delà ; le régime végétal le fait descendre à $0^{gr},30$; aussi, chez les herbivores, n'en trouve-t-on que des traces, par suite de son remplacement par l'acide hippurique ; d'ailleurs, leur urine contient de l'acide urique, comme celle de l'homme et des carnivores, quand ils sont soumis à l'allaitement, à la diète ou à un régime animalisé. Le tableau suivant permet de comparer cette influence du régime sur le même individu.

Quantités absolues d'acide urique sécrétées dans les 24 heures par l'homme, avec une alimentation différente.

NOURRITURE ANIMALE	ALIMENTATION VÉGÉTALE	OBSERVATEURS
$1^{gr},398$	$0^{gr},253$	Bunge, 1890
0 88	0 65	Ranke, 1858
2 11	0 24 (inanition)	d°
1 40	1 00	Lehmann
1 24	0 88 (rég. mixte)	Schultze, 1889

Il faut remarquer que le régime animalisé diminue l'alcalinité normale du sang et augmente l'acidité de l'urine, par la quantité notable d'acide sulfurique qui résulte de l'oxydation de l'albumine ; tandis que le régime végétal augmente l'alcalinité du sang et diminue l'acidité des urines par les carbonates alcalins fournis par la combustion des sels de soude et de potasse à acides organiques que contiennent les végétaux. Nous insistons sur ce fait parce que, au point de vue de l'excrétion de l'acide urique, on observe le même effet de l'ingestion d'acides forts que du régime carné, c'est-à-dire une augmentation urique, et, au contraire, une diminution après l'absorption d'alcalins aussi bien qu'en suite d'une alimentation végétale (Gumlich, Coranda). Nous avons vu que Horbaczewski attribue l'augmentation de l'acide urique dans le régime azoté à l'enrichissement du sang en leucocytes ; de même, dans l'*inanition* où l'excrétion urique décroît en même temps que celle de l'urée, il y aurait une diminution notable du nombre des globules blancs qui expliquerait la chute de l'acide urique.

3° ***Influence du travail.*** — On n'est pas encore fixé sur l'influence réelle de l'exercice musculaire sur la sécrétion urique ; et tandis que les uns attribuent au travail du muscle une diminution de l'acide urique, et, par suite, au repos musculaire (ou au travail cérébral) une augmentation, d'autres, comme Horbaczewski et Canera (1), arrivent à une conclusion inverse et disent qu'un travail considérable, une marche forcée par exemple, fait monter l'acide urique, alors que le repos amène une diminution.

(1) Horbaczewski et Canera, *Wien. Sitzungsber*, 1886, 93, II.

4° ***Influence du moment de la journée.*** — L'acide urique est également soumis à des variations journalières. Après le repas, l'excrétion monte et atteint rapidement un maximum, pour ensuite décroître et se maintenir à un minimum jusqu'au repas suivant. Il se produit donc une augmentation pendant la période de neutralisation ou d'alcalinisation des urines postérieure aux repas, ce qui laisserait à supposer que, à ce moment, le foie et les organes où l'acide urique prend naissance ou bien fonctionnent plus activement, ou bien sont plus irrigués et mieux lavés par un sang plus alcalin.

Camerer dit qu'avec un régime moyen, l'excrétion urique atteint son maximum après le repas de midi et tombe au minimum pendant la nuit.

5° ***Proportion de l'acide urique à l'urée.*** — Le rapport de l'acide urique à l'urée qui se trouvent dans les urines des 24 heures est très variable ; Vogel donne le chiffre moyen de 1/45 ou 2,2 p. 100, tandis que Salkowski (1) considère comme plus exact et plus normal celui de 1/40; Camerer (2) admet les chiffres de 1/35 ou 2,8 p. 100 pour le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$ et ceux de 1/57 ou 1,74 p. 100 pour le rapport $\frac{\text{Az urique}}{\text{Az total}}$.

Herringham et Davies (3) ont trouvé $\frac{1}{32}$ avec le régime mixte (16 jours) et $\frac{1}{38}$ avec alimentation végétale (8 jours de suite). Ces chiffres sont trop forts, suivant Herter et Smith (4) qui disent que l'excrétion urique, chez l'individu sain soumis à un régime mixte, est à l'urée dans le rapport beaucoup plus faible de 1 à 45 ou 65.

Les nombreux auteurs qui ont étudié cette question donnent, d'ailleurs, des chiffres forts différents les uns des autres, nouvelle preuve des variations imprévues de l'acide urique physiologique, mais aussi, et c'est là une critique générale, de la versatilité des résultats suivant les procédés de dosage employés, aucun ne donnant encore, jusqu'à présent, un résultat d'une valeur absolument certaine.

L'âge exerce une influence manifeste sur la valeur de ce rapport, qui paraît d'autant plus fort que le sujet est moins âgé ; ainsi, tandis que chez l'adulte il est égal, en moyenne, d'après Camerer, à $\frac{2,8}{100}$, chez les enfants il est d'environ $\frac{2,10}{100}$ et monte chez un nourrisson de 10 mois jusqu'à $\frac{4,6}{100}$.

Le même auteur a constaté que, en été, le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$ augmente ainsi que celui de $\frac{\text{Az des corps xanthiques}}{\text{Az d'acide urique}}$, ce qu'il attribue à la nature de l'alimentation plus riche en végétaux (légumes, salades, fruits, etc.).

Ritter a déterminé l'influence du régime alimentaire, chez l'homme, sur le

(1) Salkowski, *Virchow's Archiv*, t. CXVII, p. 572, 1889.
(2) Camerer, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1891, n°s 10 et 11.
(3) Herringham et Davies, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 174, 1891.
(4) Herter et Smith, *New York med. Journ.*, 4 juin 1892, p. 4 et *Jahr. f. Thierch.*, 1892, p. 200.

rapport de l'acide urique à l'urée excrétés tous deux dans les 24 heures ; il a obtenu :

	Rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$
Pour le régime animal.........	1/36
Pour le régime mixte..........	1/27,5
Pour le régime végétal.........	1/22

Bunge (1) a trouvé ce rapport égal à 1/82 chez un jeune homme sain nourri exclusivement de pain, et à 1/48 chez le même sujet avec alimentation carnée pure. Voici, d'ailleurs, les résultats comparatifs de l'analyse des deux urines (2).

ÉLÉMENTS	VIANDE	PAIN
Volume....................................	1672cc	1920cc
Urée..	67gr,2	20gr,6
Acide urique............................	1 398	0 253
Créatinine................................	2 163	0 961
K^2O..	3 308	1 314
Na^2O......................................	3 991	3 923
CaO..	0 328	0 339
MgO..	0 294	0 139
Cl...	3 817	4 996
SO^3...	4 674	1 265
Ph^2O^5.....................................	3 437	1 658

Haig (3) prétend que le rapport de l'acide urique à l'urée est de 1/33 (4), et d'une façon très sensiblement constante, aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique ; s'il descend à 1/40, c'est que l'acide urique n'est pas excrété en totalité, une partie s'arrêtant dans le foie, la rate, les articulations, sans oublier la peau que Pfeiffer considère comme un lieu important de réserve pour l'acide urique ; s'il atteint 1/20, cela indique qu'il y a plus d'acide urique excrété que de formé dans l'organisme, en d'autres termes que l'acide non dissous tenu en réserve repasse en dissolution et évacue l'économie. On conçoit toute l'importance de cette théorie pour le *pronostic des affections arthritiques*, si l'exactitude en était bien prouvée.

Malheureusement pour elle, Herringham et Davies (5) ont démontré que l'excrétion urique est plus grande avec un régime mixte qu'avec une alimentation végétale, celle-ci coïncidant avec une acidité urinaire plus faible que celle du régime mixte ; voici, d'ailleurs, leurs résultats numériques :

	Rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$	Acidité urinaire relative
Nourriture mixte (16 jours de suite)......	1/32	45 grains
Régime végétal (8 jours de suite).........	1/38	38 —

(1) Bunge, *Ch. biolog.*, *trad. franç.*, 1891, p. 292.
(2) Bunge, *Ch. biolog.*, *trad. franç.*, 1891, p. 313.
(3) Haig, *Prag. m. Wochensch.*, 1889, 28, p. 329.
(4) Herter et Smith estiment que le chiffre donné par Haig est beaucoup trop considérable et correspond à un état pathologique accompagné d'une augmentation de l'excrétion urique.
(5) Herringham et Davies, *Jahr. d. théreb.*, t. XXI, p. 174, 1891.

L'excrétion urique augmente donc quand l'acidité urinaire indique, par sa diminution, une augmentation corrélative de l'alcalinité du sang.

Salkowski a contesté, d'ailleurs, au rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$, toute valeur clinique sérieuse, par suite des variations trop nombreuses que lui font subir des conditions physiologiques indéterminées, et recommande au praticien de ne jamais tenir compte que de la quantité absolue des deux produits d'excrétion.

On peut résumer tous les résultats obtenus dans la détermination du rapport qui nous occupe en disant que, plus l'alimentation se rapproche du régime purement animalisé, plus le rapport de l'acide urique à l'urée (et à l'azote total) diminue, tandis que le rapport urée/azote total grandit; le régime mixte fait moins décroître le rapport acide urique/urée.

Variations de l'excrétion urique sous l'influence des agents médicamenteux

Les nombreuses expériences ayant pour but de déterminer les modifications qu'éprouve l'excrétion urique sous l'influence des divers agents thérapeutiques ont presque toutes été faites sur des rhumatisants et des goutteux ; ce qui se conçoit, étant donnée l'origine urique commune de ces affections et le but poursuivi qui est, ou bien d'assurer une plus complète oxydation de l'acide urique dans l'organisme et sa diminution consécutive dans les urines, soit d'obtenir une élimination plus rapide de l'acide formé et accumulé dans les divers tissus et organes. Les résultats sont quelquefois contradictoires, surtout par suite de l'insuffisance des méthodes de dosage de l'acide urique.

L'excrétion urique augmente sous l'influence des produits suivants :

L'*acide salicylique et ses sels*, qui calment, en outre, l'élément douleur (Haig) ; — le *salicylate de soude* (Lécorché et Talamon, Pfeiffer et Haig, Herter et Smith), auquel Marrot attribue, il est vrai, une action inverse ; — les *opiacés* et le *phosphate de soude* (Haig) ; — la *pilocarpine* (Marès), l'*antifébrine* et l'*antipyrine*, qui favorisent la pullulation des globules blancs dans le sang (Horbaczewski) ; — la *colchicine* (Haig) ; — l'*eau oxyazotique*, tout au moins au commencement (Ritter) (1) ; — la *glycérine libre*, mais non sous forme de graisses (Horbaczewski et Canera) ; — les *carbonates*, *phosphates* et *borates* (non pas les chlorures et sulfates), qui transforment l'acide urique en urate alcalin, et parmi lesquels les sels de potassium, calcium et lithium ont une action beaucoup plus faible que ceux de *sodium*, et ceux de magnésium encore moindre (Pfeiffer) ; d'où la recommandation des *eaux minérales alcalines* pures ou alcalino-terreuses ; — le *carbonate de lithine* qui, à la dose de $0^{gr},12$ à $0^{gr},48$ prise dans l'eau chaude, détermine une augmentation sensible de l'urée et de l'acide urique (Görsky) (2) ; — de même, les alcalins ou les *sels organiques* dont la combustion, dans l'économie, donne naissance à des carbo-

(1) Ritter, *Rev méd. de l'Est*, 1874, p. 41.
(2) Gorsky, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1890, 2, p. 27.

nates *alcalins* (acétate de sodium, par exemple) déterminent, *chez le chien*, une augmentation notable de l'acide urique que Salkowski rattache à une diminution des processus d'oxydation, ce qui est contraire, nous le verrons, à la théorie de Poehl (p...); — l'*acide oxalique* et les *oxalates alcalins* (tomates, oseille) (Cook); — l'*alcool* (Herter et Smith); — le *café* et le *chocolat* (A. Gautier); — les *bains chauds* (Marrot), les *bains d'air chaud* (doublent l'excrétion) ou *de vapeur* (triplent l'excrétion), dont l'action persiste pendant quelques jours (Frey et Heiligenthal).

L'ACIDE URIQUE DIMINUE en suite de l'ingestion de :

La *quinine* (Ranke), l'*antipyrine* (Chittenden), la *thalline* (Robin) (1), la *caféine*; la *quinine* et l'*atropine*, qui diminuent le nombre des globules blancs (Horbaczewski); les *arsenicaux*, les *sels ferrugineux* et *plombiques* (Haig), le *sulfate de soude* et l'*iodure de potassium* (Haig); l'*alcool* sous forme de *vin, bière* (von Jaksch), qui fait baisser à la fois l'urée et l'acide urique, et peut être considéré par le malade alité au moins comme un aliment d'épargne.

Les inhalations d'*oxygène pur* sont sans influence sur la sécrétion de l'urée et de l'acide urique (Krafft), de même que l'ingestion à dose modérée des *acides lactique, malique, tartrique* (Hermann).

On a vu précédemment que, suivant Pfeiffer et Görsky, les *alcalins* détermineraient une augmentation de l'acide urique dans les urines. Cependant, à la suite de leur emploi *dans les cas d'excrétion urique exagérée*, Coignard a constaté une diminution rapide de cet acide avec augmentation de l'urée qui était diminuée auparavant. Le fait a été confirmé par Mosler, Seegen, Genth, Neubauer, etc., qui ont expérimenté avec les eaux chaudes de Friedrichshall (sulfatées sodiques), de Carlsbad (carbonatées, chlorurées et sulfatées sodiques), et de Wiesbaden (salées). De même, sous l'influence de 3 à 9 grammes de bicarbonate de soude, Münck a observé une diminution ne laissant parfois que des traces d'acide urique, tandis que les doses plus faibles de 2 à 4 grammes n'avaient rien donné à Séverin; puis Moss a obtenu une diminution de moitié après ingestion de 30 grammes d'*acétate de soude*, sans modification de l'urée. Enfin Haig prétend aussi que le *carbonate de lithine* diminue l'excrétion urique.

Schöndorf (2) a démontré l'inexactitude de l'assertion de Genth, admise par Bouchardat, puis par Hanriot, prétendant que l'ingestion d'une quantité notable d'eau, jusqu'à 5 litres par jour, diminuait et supprimait même l'excrétion urique.

Rosenfeld (3) a mis à profit la solubilité très grande de la combinaison [*urée + acide urique + eau*] que forme l'urée avec l'acide urique (Rüdel) (4) pour essayer de maintenir en dissolution l'acide urique qui est déjà cristallisé au moment de l'émission urinaire dans la diathèse urique; il a vu, chez un malade, l'ingestion de carbonate d'ammonium ou d'urée déterminer une diminution notable de

(1) L'action retardante de l'antipyrine et, probablement aussi, de la thalline, paraît en opposition avec l'augmentation des globules blancs que produit en tout cas la première, d'après Horbaczewski.
(2) Schöndorf, *Pflüger's Archiv*, t. XLVI, p. 529.
(3) Rosenfeld, *Centralbl. f. inn. Med.*, 1895, n° 28, p. 273.
(4) Rüdel, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XXII, p. 199, 1892.

l'acide urique non dissous, dans la proportion de 1gr,05 à 0gr,248 et de 0gr,493 à 0gr,056. Quant aux prétendus spécifiques de la goutte et de la diathèse urique, tels que la *piperazine*, la *lysidine*, l'*uricédine*, etc., ils sont loin de répondre à l'attente des malades, et l'observation paraît constante, qui démontre le peu de fond que l'on peut faire sur leur emploi en thérapeutique. Ils n'augmentent ni ne diminuent l'acide urique même aux doses notables de 46 grammes de lysidine en 15 jours et 32 grammes en 3 jours (Klemperer et Zeissig) (1) ; d'autre part, ils peuvent, par leur passage dans l'urine, déterminer la précipitation de l'acide urique (lysidine) et favoriser la lithiase rénale au lieu de la combattre.

La *spermine* de Poehl, aidée des alcalins, produit une diminution de l'excrétion urique par suite de son oxydation plus complète et de sa transformation en urée (Poehl) (2).

Variations pathologiques de l'acide urique

Pour se rendre compte rapidement de l'importance de l'excrétion urique, on peut mettre à profit la réaction chimique suivante, due à Gubler (3) : dans un vase à précipité rempli aux 3/4 d'urine, on laisse couler le long des parois de l'acide azotique de façon que le mélange sous-jacent d'urine et d'acide occupe les 2/5 du vase. Si l'urine contient une quantité normale d'acide urique, celui-ci forme, au bout de 5 à 10 minutes, un disque laiteux à la surface de séparation ; pour une quantité exagérée, la précipitation se fait plus vite ; il n'y a pas de trouble, au contraire, si le taux est au-dessous de la moyenne normale.

Mais quand on observe symptomatiquement un excès de cristaux d'acide urique dans le rein, dans les voies urinaires, et surtout qu'on en constate la présence dans l'urine aussitôt après son émission, il y a tout lieu de croire à la diathèse urique ou à la gravelle dont on peut, jusqu'à un certain point, apprécier le degré en filtrant l'urine fraîchement émise sur papier blanc. La filtration doit être rapide pour éviter l'entraînement de l'acide dissous, pendant le refroidissement du liquide. Le filtre, égoutté et séché, reste couvert de petits cristaux rouges plus ou moins abondants ; en pesant les filtres avant et après la filtration, on est renseigné sur la richesse plus ou moins grande des urines en acide urique non dissous dans les voies urinaires, c'est-à-dire celui qui intervient dans la formation des calculs uratiques.

Nous avons vu précédemment que l'on peut admettre aujourd'hui que la majeure partie, sinon la totalité de l'acide urique, est un produit de désassimilation de la nucleine des globules blancs et des tissus nucleiniques ; il en résulte que, au point de vue des variations que doit subir son excrétion dans les divers états pathologiques, on peut dire qu'il y aura augmentation toutes fois que les globules blancs augmenteront de nombre ou que les divers tissus nucleiniques seront détruits en plus grande quantité, diminution dans les cas inverses.

(1) Klemperer et Zeissig, *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1895.
(2) Voir à ce sujet la théorie de Poehl sur la diathèse urique.
(3) Gubler, *Prag. m. Wochensch.*, 1888, p. 303.

L'ACIDE URIQUE AUGMENTE dans l'urine des affections suivantes :

1° Dans l'*arthritisme*, la *goutte*, le *rhumatisme articulaire aigu*, enfin dans ce qu'on est convenu d'appeler la *diathèse urique ;* étant donnée l'importance de cette affection, tant au point de vue de sa diffusion que de la quantité des travaux qu'elle a suscités, nous en ferons une étude spéciale par laquelle nous terminerons ce qui a trait à l'histoire biologique de l'acide urique.

2° Dans tous les *états fébriles*, surtout quand ils sont accompagnés de troubles respiratoires, tels que *pleurésie*, *péricardite*, *bronchite capillaire*, *pneumonie croupale*, etc. Bartels (1) se base sur la non-augmentation absolue de l'acide urique et la constance du rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$ dans d'autres processus fébriles aigus, pour vouloir expliquer celle qui nous occupe par une oxydation incomplète des matières organiques azotées. En réalité, il y a tout simplement, sous l'influence de l'élément fièvre, une destruction plus considérable des substances albuminoïdes avec augmentation simultanée de l'urée et de l'acide urique, mais, en outre et surtout, diminution de l'alcanité normale du sang, atténuation notable de l'activité oxydante de la spermine à l'égard des produits de désassimilation de la nucleine, moindre transformation de l'acide urique en urée (Poehl). L'entrave apportée aux échanges gazeux dans les poumons, et invoquée par Bartels, ne suffit pas à elle seule pour expliquer l'augmentation de l'acide urique ; car Senator (2) n'a pu provoquer une telle augmentation au moyen de troubles respiratoires expérimentaux, pas plus que Naunyn et Riess (3) à l'aide de fortes saignées. Et puis, il y a toujours l'objection de l'excrétion normale et presque exclusive d'acide urique chez les oiseaux qui, malgré leur respiration si active, transforment même en acide urique l'urée qu'on leur injecte (Knieriem) (4).

3° Dans la *leucocythémie* où Ranke, Virchov, Vogel, etc., ont constaté la présence d'une quantité relativement énorme d'acide urique dans l'urine. Dans un cas, Bartels (5) en a trouvé 4gr,2 pour les 24 heures ; dans un autre, Schültzen (6) a dosé dans le sédiment des urines des 24 heures 4gr,5 d'acide urique libre et 1gr,45 d'urate ammonique. Ebstein (7) a trouvé une autre fois 5gr,1 d'acide, toujours pour la même période de temps.

Le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$ augmente, dans la leucémie, d'une façon notable, et peut atteindre 1/12 (Schültzen), mais descend quelquefois au-dessous du rapport normal 1/40 ; ainsi, dans un cas de leucémie aiguë avec amaigrissement extrême et inanition, Ebstein (8) a trouvé, le jour qui a précédé la mort, seulement $\frac{1,33}{62,75}$. Bolhand et Schürz (9) ont obtenu des résultats analogues pour le rapport

(1) Bartels, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. I, p. 28, 1866.
(2) Senator, *Virchov's Archiv*, t. XLII, p. 1.
(3) Naunyn et Riess, *Du Bois Archiv*, 1869, p. 381.
(4) Knieriem, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XIII, p. 36, 1877.
(5) Bartels, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. I, p. 23, 1866.
(6) Schültzen cité par Steinberg, *Ueber Leukämie*, diss. Berlin, 1868.
(7) Ebstein, *Med. Congr.*, 1889, p. 143.
(8) Ebstein, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XLIV, p. 361.
(9) Bohland et Schurz, *Pflüger's Archiv*, t. XLVII, p. 469, 1890.

$\frac{\text{Az urique}}{\text{Az total}}$; tandis que, chez l'individu sain, ce rapport est de $\frac{1}{21\text{-}19,7}$, d'après Pott, es auteurs cités ont observé une augmentation considérable dans deux cas de leucémie, chez des hommes : $\frac{1}{9,45}$ et $\frac{1}{12,77}$; mais, chez une femme, le rapport tombait à $\frac{1}{24,4}$, probablement par suite d'une excrétion azotée exagérée par la fièvre et plus grande que celle de l'acide urique. Camerer (1) a trouvé le chiffre de $\frac{1}{32}$ pour le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$ dans les cas légers de leucémie, mais, en revanche, celui de $\frac{1}{15}$ ou $\frac{6,1 \text{ à } 7}{100}$ dans un cas mortel.

La cause de la production si intense de l'acide urique dans la leucocytose ne peut être cherchée dans l'insuffisance des oxydations par suite de la diminution du nombre des globules rouges, pour les raisons indiquées précédemment. La tuméfaction de la rate, malgré les expériences de Ranke, ne semble pas devoir être invoquée non plus (Bartels et Mosler) ; car si d'aucuns ont trouvé de l'acide urique dans la rate, Stadthagen (2) n'en a trouvé ni dans le foie, ni dans la rate d'un leucémique ; et d'autres affections, telles que la fièvre intermittente et le typhus, sont également accompagnées d'un développement exagéré de la rate, sans qu'on puisse démontrer une production anormale d'acide urique (Bartels).

Fleischer et Penzoldt (3) ont comparé les effets d'une même alimentation sur un homme sain et sur un leucocythémique, et confirmé les résultats des premières recherches de Voit et Pettenkofer (4), en constatant que, avec une excrétion d'urée identique pour chacun, l'urine du premier ne renfermait que $0^{gr},66$ d'acide urique contre $1^{gr},29$, c'est-à-dire le double dans l'urine du malade. Ces résultats ont été eux-mêmes confirmés par Stadthagen (5) qui en conclut que le leucémique excrète plus d'acide urique tout simplement parce qu'il en fabrique plus, par suite d'une véritable diathèse urique consistant en une anomalie de la nutrition, spécifique de la leucémie. Mais, aujourd'hui, les recherches d'Horbaczewski, appuyées sur des considérations de nature diverse, montrent que l'anomalie consiste tout simplement dans l'hyperleucocytose, c'est-à-dire dans une desassimilation suractivée de la nucleine, par suite de l'augmentation énorme des globules blancs.

4° L'*anémie pernicieuse*, les *affections* diverses *de la rate* (Williams) ;

5° Dans la *cirrhose du foie* (Horbaczewski) et la *dyspepsie* avec ou sans participation du foie ;

6° Dans la *néphrite parenchymateuse chronique* (Bartels) ;

7° Dans les *inflammations et brûlures de la peau ;*

8° Au stade initial de la *coqueluche* (Blumenthal) ;

(1) Camerer, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1891, n°s 10 et 11.
(2) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, t. CIX, p. 396-402, 1887.
(3) Fleischer et Penzoldt, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXVI, p. 368, 1880.
(4) Voit et Pettenkofer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. V, p. 326, 1869.
(5) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, t. CIX, p. 406, 1887.

9° Dans l'*épilepsie*, la *chorée*, la *neurasthénie* et la *migraine* (Herter et Smith) (1); Haig attribue, d'ailleurs, les accès d'épilepsie, de migraine, de dépression cérébrale à une accumulation interne d'acide urique.

10° Enfin, dans l'*empoisonnement par le phosphore*, expérimental (Fränkel et Rohmann) (2) ou accidentel (Horbaczewski), et dans l'*intoxication par l'oxyde de carbone* où Bartels a trouvé le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$ égal à $\frac{1}{27}$ et $\frac{1}{38}$.

La sécrétion urique diminue :

1° Dans le *diabète sucré;* cette diminution est d'autant plus frappante que les autres éléments azotés urinaires sont en excès, par suite d'une nourriture albuminoïde surabondante qui n'empêche pas le malade de perdre de son poids. Souvent même on observe une augmentation d'acide urique préalablement à l'apparition de la glucose dans l'urine, et quelquefois des symptômes de goutte et de diabète alternants (Cl. Bernard, 1855). Par son action débilitante, l'accès de goutte constituerait une condition prédisposante particulièrement favorable au diabète (Ebstein) (3). Dans certains cas, on peut constater une proportionnalité inverse entre l'excrétion urique et celle du sucre (Budde).

Sous le nom de *diabète glycopolyurique*, Bouchardat (4) décrit une forme de diabète observée surtout chez les malades âgés, peu actifs et abusant de l'alcool, manifestée par une quantité de sucre faible et même quelquefois nulle, qu'accompagne un excès tout à fait anormal d'acide urique qui peut atteindre jusqu'à 3 grammes par jour. Cette nouvelle situation du malade est la conséquence de l'exagération de la diète carnée que ne peuvent plus supporter les individus âgés ; l'excés d'acide urique provoque la goutte, ou encore, concurremment avec le sucre et l'alcool, aboutit à l'artério-sclérose et aux embolies capillaires ;

3° Dans quelques maladies générales apyrétiques, l'*anémie*, la *chlorose*, dont cette diminution permet le diagnostic différentiel d'avec la leucémie ; dans l'*ostéomalacie* (Wulff), la *lèpre* (Milton) ;

4° Dans les *tumeurs chroniques de la rate*, la *scarlatine grave* (Fenini), l'*atrophie musculaire progressive* (Bamberger), la *pseudohypertrophie musculaire* (Jakubowitsch), la *néphrite interstitielle* (Bartels), dans le stade d'amélioration du *rhumatisme articulaire aigu* et dans le *rhumatisme chronique* (Marrot); dans la *cystinurie* où il peut même complètement disparaître (Stromeyer, Prout) ;

5° Dans l'*empoisonnement chronique par le plomb* (Gaucher) (5), et l'*intoxication* aigüe *par le chromate de potassium* (Klimesch) (6).

(1) Fränkel et Rohmann, *Schmidt's Jahrb.*, t. CXCI, p. 125.
(2) Herter et Smith, *Jahresb. f. Thierch.*, 1892, p. 203.
(3) Ebstein, *Zückerharnruhr*, Wiesbaden, 1887, p. 167.
(4) Bouchardat, *Bull. gén. de Thérapeuth.*, 15-30 oct. 1882.
(5) Gaucher, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1881, 2, p. 567.
(6) Klimesch, *Wien. klin. Wochensch.*, 1889, n° 38, p. 733.

DE LA DIATHÈSE URIQUE

D'une façon générale, la diathèse urique consiste essentiellement au point de vue chimique, ainsi que le veut son nom, en une exagération de la production de l'acide urique dans l'économie et de son élimination par les urines. Sa manifestation habituelle est la goutte, aiguë ou chronique ; mais le rhumatisme articulaire aigu est également de son ressort, et vu le siège des deux affections, la dénomination d'*arthritisme* est devenue synonyme de diathèse urique. La manifestation de l'arthristisme, tangible pour tout le monde en l'absence de symptômes pathologiques, est la présence de cristaux préformés d'acide urique dans l'urine au moment de son émission, ou, plus généralement, la formation rapide d'un sédiment rougeâtre, cristallin, assez abondant et très adhérent au vase qui renferme l'urine (sédiment briqueté).

C'est à la suite des travaux de Bence-Jones et de Garrod que l'on a introduit, dans la définition de la goutte, la notion de dyscrasie urique, mais les deux ne sont point solidaires ; car un excès habituel d'acide urique peut exister dans le sang, en dehors de la goutte.

La goutte est caractérisée *anatomiquement* par un dépôt, dans les tissus, d'urates cristallins de sodium et de calcium, rarement d'ammonium, quelquefois mélangés d'un peu de carbonate et de phosphate de calcium ou de sodium, de phosphate de potassium et de chlorure de sodium. Ces dépôts se produisent dans le pavillon de l'oreille et surtout dans les petites articulations, en particulier dans les articulations métatarsophalangiennes, sous la forme d'une infiltration crayeuse des cartilages, de la synoviale, des ligaments et même, quelquefois, de la cavité articulaire. En outre, des tophus arrivent à se montrer à la surface externe des capsules articulaires et des ligaments, dans le tissu conjonctif périphérique et les bourses séreuses.

Le *sang* présente un caractère bien connu ; alors que, dans l'expérience des fils tendus dans le sérum acidulé (Garrod), le sang normal ne donne aucun dépôt cristallin, parce que la quantité d'acide urique est inférieure à la limite nécessaire pour obtenir une cristallisation, limite minima qui est de $0^{gr},025$ pour 1000 de sang, le sang arthritique donne une cristallisation nette plus ou moins abondante par suite de la présence d'un excès d'acide urique variant de $0^{gr},045$ à $0^{gr},175$ par kilogramme de liquide.

Quant à l'*urine*, nous ne pouvons mieux faire, pour en indiquer les caractères, que résumer les conclusions tirées par Mordhorst (1) de 72 analyses d'urines goutteuses. L'urine renferme, à la fois, plus d'acide urique total et plus d'acide urique libre que chez l'homme sain et même le rhumatisant ; la densité et l'acidité du liquide sont plus grandes dans la diathèse urique que chez le rhumatisant ; plus grande est l'acidité de l'urine et plus elle contient d'acide urique libre ; la quantité d'acide urique libre et l'acidité de l'urine vont en décroissant avec

(1) Mordhorst, *Congr. f. inn. Medic*, 1891, p. 443.

l'âge du sujet, et sont moindres dans le sexe féminin que chez l'homme. En somme, et c'est un fait connu depuis bien longtemps, l'urine goutteuse est caractérisée par la présence d'un excès d'acide urique libre qui ne peut rester en solution dans le liquide et qui se trouve déjà en suspension au moment de l'émission; aussi Pfeiffer (1) a-t-il voulu faire de la séparation par le filtre de cet acide libre une réaction diagnostique qui n'a pas grande valeur, parce que l'acide libre déposé sur le filtre est augmenté d'une quantité d'acide primitivement dissous variable avec l'acidité du liquide, sa richesse en acide urique, la vitesse de filtration et l'abondance relative de l'acide cristallin déjà recueilli sur le filtre. Roberts (2) conseille, pour apprécier plus exactement la séparabilité relative de l'acide urique, de renfermer l'urine additionnée d'un peu de chloroforme dans un vase clos exposé à une douce température pour éviter la formation d'un précipité amorphe; si, en une à trois heures, des cristaux d'acide urique apparaissent, il y a soupçon fondé de goutte latente.

Garrod (3) considère la *diminution de l'acide urique dans les urines* comme la cause déterminante de la goutte; l'élimination rénale est amoindrie aussi bien dans l'accès d'arthritisme aigu que dans la goutte chronique. L'excrétion atteint son minimum au début de l'accès, remonte à la défervescence, pour redescendre les jours suivants. Au début de l'attaque, le sang contient un excès d'acide urique. Pour Garrod, la cause de la diminution de l'excrétion urique tient à une chute sensible de l'alcalinité du sang consécutive à une alimentation trop riche en albuminoïdes, de laquelle résulte la transformation de l'urate neutre sodique que contient le plasma en urate acide et acide urique très peu solubles, qui se précipitent à l'état solide et provoquent les accidents inflammatoires de la goutte, ainsi que la néphrite si fréquente chez les goutteux; cette néphrite essentiellement secondaire n'est donc pas la cause première de la diminution de l'élimination rénale.

Suivant Ebstein (4) la goutte est due non pas au fait de la précipitation de l'acide urique et des urates, mais à une véritable *intoxication* par ces composés qui se comportent comme des poisons chimiques, lèsent les tissus et organes dans lesquels ils se répandent avec le courant sanguin, et, à un degré plus grand de concentration, produisent même des nécroses dans lesquelles se déposent les urates. Le cartilage articulaire est le lieu d'élection de ces dépôts, qui ne passent pas fatalement à l'état de tophus, mais en tout cas ne sont plus redissous et entraînés par le torrent circulatoire. Ebstein n'admet pas davantage l'hypothèse d'une diminution de la sécrétion urique, comme le veut Garrod, et attribue les résultats obtenus par ce dernier soit à l'imperfection du procédé de dosage, soit à une modification secondaire de la fonction rénale; on connaît, en effet, une goutte rénale primitive sans signes articulaires, et dans laquelle l'excrétion de tous les autres éléments de l'urine aussi bien que de l'acide urique, devient insuffisante, si bien qu'il peut se produire des dépôts uriques dans la substance

(1) Pfeiffer, *Jahr. f. Thierch*, t. XIX, p. 449, 1889.
(2) Roberts, *Lancet*, 4 janv. 1890.
(3) Garrod, *The nature and treatment of gout*, London, 1859; consulter aussi la monographie d'Ebstein, *Nat. u. Behandl. d. Gicht*, Wiesbaden, 1882.
(4) Ebstein, *Verh. d. Congr. f. inn. Med.*, 1889, t. VIII, p. 133.

du rein atteinte par la nécrose. L'auteur admet que, dans la goutte, il y a *surproduction de l'acide urique.*

Pfeiffer (1) déclare également que l'*excrétion urique augmente* toujours considérablement dès le début de l'accès, contrairement à l'opinion de Garrod, surtout chez les malades forts et bien nourris. Le flux urique est accompagné d'un accroissement notable des tophus jusqu'à ce moment petits, mais qui diminuent de nouveau après l'accès. Alors qu'avant l'attaque de goutte, l'excrétion urique se produit sous la forme d'acide libre, c'est à l'état d'urates salins qu'elle a lieu pendant l'accès; d'ailleurs, l'expérience démontre qu'après l'injection sous-cutanée d'acide urique, laquelle est suivie d'une inflammation locale, l'irritation augmente sous l'influence des alcalins et diminue, au contraire, après absorption de solutions acides.

Pour l'auteur, l'accès de goutte consiste essentiellement en une résorption de l'excès d'acide urique qui s'était déposé dans les tissus par suite d'une insuffisante alcalinité des liquides de l'économie ou de processus d'acidification, et qui est entraîné, par suite d'une recrudescence de l'alcalinité du sang et des liquides plasmatiques. L'accès de goutte est donc un processus curatif ayant pour but la résorption de l'acide urique déposé à l'état solide dans les tissus.

Suivant Pfeiffer, l'excrétion urique est beaucoup *diminuée en dehors des accès de goutte*, aussi bien en valeur absolue que par rapport à l'urée, ce qui constitue un symptôme caractéristique des premières atteintes de la maladie, mais aussi de la cachexie finale ; cette diminution de l'excrétion urique est sans doute la conséquence d'une moindre production de l'acide urique que paraît manifester l'état stationnaire des tophus de la goutte chronique, lesquels, sans cela, devraient devenir énormes.

Pfeiffer insiste sur la facilité extrême avec laquelle l'acide urique se sépare à l'état cristallisé de l'urine des goutteux, sous la forme de cristaux de couleur brique qui se déposent sur les parois et sur le fond du vase, facilité de cristallisation qui explique l'accroissement indolore des tophus et que Garrod à mise à profit dans son expérience des fils, mais que l'on rencontre aussi quelquefois chez les adultes bien portants entre 30 et 50 ans, plus rarement chez les femmes, les enfants et les vieillards. Chose curieuse, elle est indépendante du degré d'acidité de l'urine et de sa richesse en acide urique.

Haig (2) admet aussi, d'après ses observations, que l'excrétion de l'acide urique est assez indépendante des conditions de sa formation, mais influencée surtout par les circonstances qui favorisent ou entravent sa dissolution. Pour lui, comme pour Ebstein, l'acide urique est un *poison*, à l'accumulation duquel il rattache les accès de goutte, de rhumatisme, de migraine, d'épilepsie, de dépression cérébrale, etc. La redissolution abondante de l'acide accumulé dans les tissus détermine des accidents caractéristiques : céphalée, dépression cérébrale, mélancolie et quelquefois même accès épileptiques, provoqués sans doute par l'irritation des vaso-constructeurs. Si les acides apaisent ces symptômes qu'exaspère, au contraire, l'injection des alcalins, ainsi que l'a également démontré Pfeiffer

(1) Pfeiffer, *Verh. d. Congr. f. inn. Med.*, 1889, t. VIII, p. 172.
(2) Haig, cité par Hofmann, *Prag. med. Wochensch.*, 1889, n° 28, p. 329, et 1890, n° 16, p. 204. Voir aussi *Jahr. f. Thierch.*, 1891, t. XXI, p. 439.

dans son expérience d'injection sous-cutanée d'acide urique, c'est que les premiers restreignent la solubilité de l'acide urique dans le sang, tandis que les alcalins en dissolvent de plus grandes quantités qui sont entraînées par le torrent circulatoire. Mais l'accumulation de l'acide urique, à laquelle Haig rattache les accès de goutte, de rhumatisme, d'épilepsie, etc., ne semble rien moins que démontrée; en effet, elle devrait avoir pour conséquence une diminution relative de l'excrétion urique que l'auteur n'a pas recherchée. Herter et Smith (1) ont examiné attentivement ce côté de la question; et l'observation de malades atteints de chorée, d'épilepsie, de neurasthénie et de migraine, leur a constamment montré, dans les accès, une augmentation de l'excrétion urique; ils ont, d'ailleurs, constaté une semblable augmentation dans trop de processus morbides divers pour qu'ils puissent la considérer comme une cause de maladie; elle leur semble constituer simplement un symptôme final commun à des troubles de nutrition de diverse nature.

A la suite d'analyses nombreuses d'urines, Zerner (2) est arrivé à conclure que, pour que le sédiment urique se produise dans l'urine, il faut que le rapport normal de la quantité d'acide urique à celle du phosphate bisodique, qui varie de 0,20 à 0,35, augmente, c'est-à-dire que la proportion d'acide excrété soit plus considérable et que celle du phosphate disodique tombe au-dessous de la normale (3); il y a peut-être, dans la découverte de ce **coefficient de Zerner**, une solution à la relation entre l'excrétabilité de l'acide urique et l'acidité de l'urine, relation qui a attiré l'attention de nombreux observateurs (Hoppe Seyler, Gautier, Salkowski, Chevreul, etc., etc.). Ce coefficient devient considérable quand l'acide accumulé dans les tissus rentre en circulation dans le sang, et Poehl (4) pense qu'il doit exister, dès ce moment, un rapport entre le coefficient de Zerner et l'alcalinité du sang dont la diminution doit forcément être suivie d'une décroissance correspondante du phosphate neutre bisodique dans les urines. Aussi conclut-il que, de la faible proportion du phosphate alcalin urinaire, on pourrait diagnostiquer l'existence de la diathèse urique avant l'apparition des symptômes manifestes de la goutte. Ici encore la spermine, dont nous allons résumer l'action, intervient d'une manière favorable en suite de son absorption, en diminuant souvent le coefficient de Zerner, c'est-à-dire en faisant baisser l'acide urique et augmenter le phosphate de soude dans les urines, par suite de son intervention dans les oxydations intraorganiques.

Dans une étude spéciale, relative à l'action de la spermine sur les auto-intoxications en général et la diathèse urique en particulier, Poehl (5) expose une théorie nouvelle des variations de production de l'acide urique qu'il base sur les faits suivants : — 1° action stimulatrice de la spermine en solution alcaline sur les oxydations internes, devenant nulle en milieu neutre ou acide, par suite de la précipitation du phosphate de spermine (cristaux de Charcot-Leyden) inerte et insoluble (expériences de Poehl) ; — 2° production de l'acide urique aux dépens de la

(1) Herter et Smith, *New-York med. Journ.*, 4 juin 1892, p. 4.
(2) Zerner, *Wien. klin. Wochensch,*, 1893, n° 15.
(3) Lire, pour l'explication chimique du fait, la note de la page 757.
(4) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XXVI, fasc. 2, 1894.
(5) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Medic.*, t. XXVI, fasc. 1 et 2, 1894.

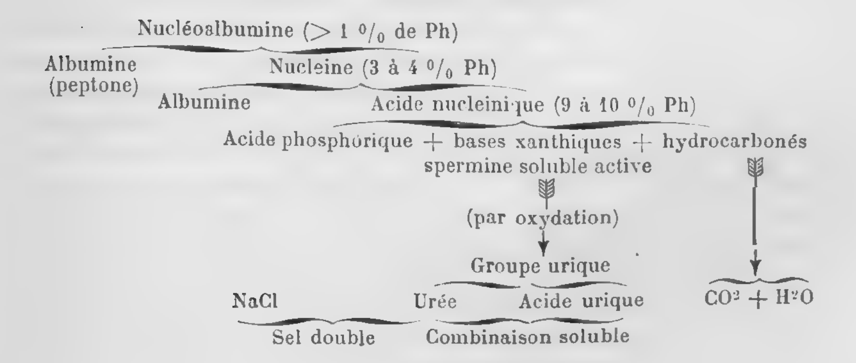
nucleine des globules blancs (hypothèse d'Horbaczewski); — 3° dédoublement de la nucleine en albumine, acide phosphorique et bases nucleiniques et xanthiques (travaux de Kossel); — 4° enfin, présence de la spermine dans les tissus à nucleine, constatée par l'auteur qui a démontré qu'elle appartient au groupe des bases xanthiques; elle accompagne, d'ailleurs, ces dernières dans les divers organes glandulaires.

Si la désassimilation de la nucleine s'effectue dans un milieu alcalin, comme à l'état normal, l'acide phosphorique neutralisé par l'alcali respecte la liberté et l'activité de la spermine; les oxydations internes s'effectuent activement et portent en particulier sur les bases xanthiques qui sont comburées et dont la proportion diminue d'autant plus qu'une partie s'est transformée en acide urique, lequel passe lui-même à l'état d'urée. Résultat final : diminution de la production et de l'excrétion urique.

Mais qu'au contraire la décomposition de la nucleine se produise en milieu neutre ou acide, qu'en d'autres termes, l'alcalinité normale du sang soit diminuée, le phosphate de spermine inerte prend naissance aux dépens de l'acide phosphorique de la nucleine, et il en résulte une diminution des processus d'oxydation. Dans ces conditions, la proportion des bases xanthiques non comburées augmente; une partie seulement est transformée par oxydation en acide urique; mais celui-ci, ne pouvant plus lui-même devenir urée, s'accumule dans l'organisme et provoque la diathèse urique. Ces conclusions sont en harmonie avec la théorie d'Horbaczewski, et, de plus, admettent comme lui, mais implicitement, la simultanéité de la *diathèse urique* et d'une *diathèse xanthique*, c'est-à-dire la production d'une auto-intoxication dont les accidents constituent les symptômes spécifiques de la diathèse dite urique.

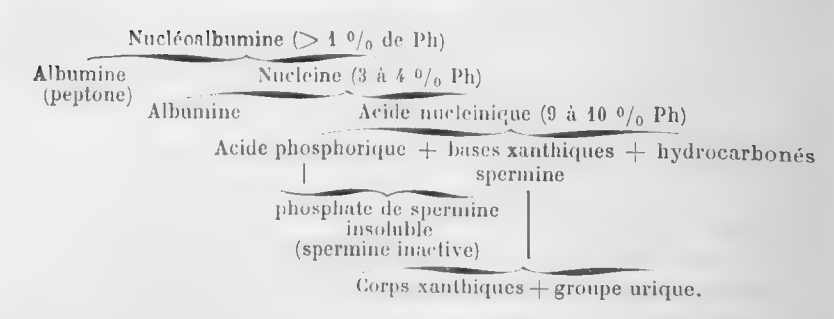
Poehl a traduit par les deux schémas suivants, imités de celui de Kossel, les relations réciproques des divers corps qui nous intéressent, suivant que l'alcalinité du sang est normale ou amoindrie :

I. — Alcalinité du sang normale



(1) Publié par Lilienfeld, *Du Bois Raymond's Arch.* (physiol. Abth.), 1892, p. 129.

II. — Alcalinité du sang diminuée



Dans les conditions biologiques normales, les produits ultimes de la désassimilaton de la nucléo-albumine sont donc l'urée et l'acide urique, qui sont éliminés par les urines sous la forme du sel double [urée + chlorure sodique] et de l'urate d'urée de Rüdel, tous deux très solubles. Au contraire, dans le cas de diminution de l'alcalinité du sang, on voit s'accumuler dans l'économie, outre les hydrocarbonés (graisses), les produits azotés de la métamorphose régressive insuffisamment oxydés (corps xanthiques et acide urique) qui vont ensuite à l'émonctoire rénal.

Poehl fait observer que, dans toutes les circonstances pathologiques où Horbaczewski a constaté une augmentation de l'excrétion urique provoquée par une altération particulière des tissus nucleiniques de l'organisme (leucémie, empoisonnement phosphoré, maladies fébriles aiguës, etc.), il y a toujours diminution des oxydations internes consécutive à celle de l'alcalinité du sang et, par suite, auto-intoxication. Il cite encore, à l'appui de sa thèse, l'augmentation notable de l'acide urique dans la chorée, l'épilepsie, la neurasthénie et la migraine qu'ont constatée Herter et E. Smith (1), et la rétention ou accumulation de l'acide à laquelle Haig attribue les accès de goutte, de rhumatisme, de migraine, d'épilepsie, de dépression cérébrale, etc.; dans toutes ces affections, l'alcalinité du sang est amoindrie et les oxydations internes sont diminuées, du fait de l'inactivité plus ou moins complète de la spermine. Cependant, il ne faut pas être trop absolu, et Poehl dit lui-même que cette diminution des oxydations n'est pas la cause unique de l'augmentation urique, qui doit encore résulter de la décomposition suractivée des substances nucleiniques dans des conditions anormales, c'est-à-dire probablement en milieu acide ; et, en effet, l'observation montre que l'ingestion d'acides agit comme le régime azoté, et provoque une augmentation de l'acide urique qui diminue, au contraire, sous l'influence des alcalins, ainsi qu'après une alimentation végétale (Grunlich, Coranda).

Comme conclusion, l'auteur recommande naturellement, pour le traitement de la diathèse urique, l'emploi de la spermine en ingestion ou en injection, avec les alcalins comme adjuvants indiqués par la nécessité d'assurer l'alcalinité du milieu dans lequel la spermine se montre active; par l'impulsion énergique qu'elle imprime aux oxydations, elle assure la combustion interne des leuco-

(1) Herter et E. Smith, *Jahresb. f. Thierch.*, 1892, p. 203.

maïnes xanthiques et la transformation plus complète de l'acide urique en urée.

Tout récemment, dans une communication à la Société des médecins de Vienne, Kölisch (1), abandonnant complètement les vieux errements, s'est emparé de l'idée énoncée par Horbaczewski d'une diathèse xanthique et l'a faite sienne, tout en la modifiant un peu. Pour lui, la diathèse dite urique est essentiellement constituée par une intoxication due aux bases alloxuriques (bases xanthiques et nucleiques de Poehl) qui sont la cause immédiate des lésions du rein goutteux, du système vasculaire et des organes divers qu'affecte la goutte; en d'autres termes, il s'agit là d'une *diathèse alloxurique* et non uratique.

Tant que les reins sont sains, les composés alloxuriques sont éliminés à l'état d'acide urique, ce qui explique l'augmentation de l'acide urique dans la diathèse urique véritable qui paraît précéder la diathèse alloxurique; puis, les reins se fatiguant, les bases alloxuriques échappent en partie à l'oxydation normale et augmentent dans les urines, tandis que la proportion d'acide urique redevient normale. Alors éclatent les symptômes de la goutte légitime avec quantité normale d'acide urique, ainsi que Bartels l'avait constaté depuis longtemps (1866)(2); puis les lésions rénales s'accentuant avec l'augmentation des bases, l'acide urique diminue et peut même être réduit à des traces, dans un stade avancé de l'affection. Aussi, certains auteurs, Garrod en particulier, ont-ils pu soutenir que l'acide urique est diminué dans la goutte. Il y a donc, en résumé, dans la goutte, d'abord augmentation, puis diminution de l'excrétion urique; si l'auteur ne déclare pas expressément que l'acide urique se forme dans les reins, il dit que l'intégrité des reins est nécessaire à la formation de l'acide urique qui résulte de l'activité spécifique des cellules et du processus d'oxydation. Il base son opinion sur ce fait que l'ingestion d'hypoxanthine provoque, chez les animaux, des lésions rénales analogues à celles de la goutte, et sur l'apparition dans les urines de bases alloxuriques au lieu d'acide urique, dans toute néphrite.

La goutte consiste essentiellement en une destruction exagérée de la nucleine dont les produits sont éliminés par le rein, sous forme d'acide urique quand il est sain, sous celle de bases alloxuriques quand le rein se sclérose graduellement; c'est alors qu'apparaissent les accidents d'auto-intoxication. L'accès de goutte aiguë est l'expression clinique d'une destruction subitement accrue de la nucleine dont les dérivés irritent les reins, ce qui se traduit du côté des urines par l'apparition d'albumine, d'éléments figurés, etc.; cet accès ne peut donc plus être considéré comme un heureux incident, ainsi qu'on le croyait autrefois, d'autant plus que, de sa répétition, naissent les lésions et dépôts articulaires qui aboutissent aux déformations permanentes et à l'infirmité. Comme conséquence thérapeutique, Kölisch dit qu'en l'absence d'un spécifique connu capable d'empêcher ou de diminuer la destruction de la nucleine, il faut éviter toutes les causes qui peuvent augmenter ou provoquer cette destruction, et écarter de l'alimentation toutes les substances riches en nucleine; il termine en insistant sur l'importance de la recherche de *basophylie périnucléaire* (3) dans le sang et des corps alloxuriques dans l'urine.

(1) Kölisch, *Société imp. roy. des médecins de Vienne*, oct. 1895.
(2) Bartels, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. 1, p. 28, 1866.
(3) Les globules blancs normaux et adultes contiennent, dans leur protoplasma, des

Influence de l'alimentation sur la diathèse urique. — Régime alimentaire rationnel de la goutte

Il en est de l'alimentation comme des agents thérapeutiques, à l'égard de la diathèse urique : c'est encore sur des goutteux qu'on a étudié son influence, et les résultats obtenus depuis longtemps déjà, alors même que l'on n'avait pas encore établi la relation de l'excrétion urique avec la désassimilation des éléments cellulaires nucleiniques, étaient assez nets pour que Pfeiffer pût déclarer formellement qu'un régime alimentaire rationnellement et pratiquement institué rend toute médication inutile.

Hermann (1), goutteux et expérimentant sur lui-même, avait observé une fois de plus que c'est avec le régime carné que l'excrétion urique atteint son maximum, et qu'elle tombe au minimum avec l'alimentation purement végétale, les différences constatées n'étant, d'ailleurs, pas considérables.

Haig conseille aux goutteux un régime dans lequel dominent les végétaux et le laitage : pain, nouilles, fruits avec lait, beurre et œufs.

Pfeiffer (2) diffère sensiblement de Haig dans ses recommandations ; comme base de l'alimentation, il préconise les albuminoïdes naturels : viande et œufs, les graisses et les végétaux herbacés, en écartant les hydrocarbonés et, surtout, les farineux et les sucres.

Les aliments albuminoïdes empêchent l'apparition de la cachexie et, par les sels alcalins que contiennent viandes et œufs, maintiennent l'acide urique produit dans un état de solubilité saline tel qu'il est rapidement éliminé sans pouvoir se déposer à l'état cristallin dans les tissus, d'autant plus que les légumes verts, la salade, les racines, les fruits augmentent l'alcalinité du sang et des liquides plasmatiques, et neutralisent l'acide sulfurique qui résulte de la désassimilation des matières albuminoïdes. En fin de compte, cette diète carnée et végétale, bien que provoquant une augmentation manifeste de l'acide urique et de l'urée dans les urines, donne aux liquides divers de l'économie un maximum d'alcalinité qui comporte une prompte et facile excrétion de l'acide urique.

Le lait doit être rejeté parce qu'il donne trop facilement lieu, dans le tube digestif, à une production d'acide lactique ; il en est de même des hydrocarbonés qui fermentent si facilement dans l'intestin ; et les acides qui en résultent,

grains éosinophyles (*α-granula* de Ehrlich, colorés, après fixation, par les couleurs d'aniline dites acides) qui paraissent constitués par une globuline. Cuénot a constaté que, quelquefois, dans le sang normal, mais plus généralement dans des circonstances pathologiques, on trouve des cellules identiques comme forme et granulations aux globules blancs, sauf que les granulations protoplasmiques sont devenues basophyles, c'est-à-dire sont colorées, après fixation, par les couleurs d'aniline dites basiques (*Arch. de biolog.*, t. XIII, 1893) ; c'est à ce dernier fait que Kolisch fait allusion par l'expression de *basophylie périnucléaire.*

(1) Hermann, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XLIII, p. 273.

(2) Pfeiffer, *Verh. d. Congr. f. inn. Med.*, 1889, t. VIII, p. 195.

comme d'ailleurs ceux qu'introduisent les boissons fermentées, vin, bière, saturant les alcalis des aliments et des sucs digestifs, diminuent l'alcalinité du sang et favorisent le dépôt de l'acide urique libre dans les tissus. Pfeiffer a observé, en effet, qu'un homme sain soumis à un régime carné exclusif n'excrète dans les 24 heures que 25 d'acide urique *libre* sur 100 que contient l'urine, tandis que la proportion d'acide libre atteint 46 p. 100, c'est-à-dire presque le double, sous l'influence d'une alimentation amylacée.

Le vin et la bière sont nuisibles, surtout la dernière, non seulement par les acides qu'ils renferment, mais aussi par leur alcool. Aussi Pfeiffer recommande-t-il, au cas où l'alcool serait nécessaire au malade, de l'administrer sous une forme aussi pure que possible, par exemple à l'état de cognac, rhum, etc., avec adjonction d'eau alcaline pour contrebalancer son action nuisible.

Ebstein (1), d'accord avec l'auteur précédent, élimine aussi les hydrocarbonés et recommande les albuminoïdes, les corps gras, en particulier le beurre bien lavé, les fruits et l'eau comme boisson.

Avant d'énumérer les éléments du régime qu'il conseille aux goutteux et, en général, aux individus prédisposés à la gravelle et aux concrétions uriques de la vessie, Bunge (2) discute les conditions de variation de la réaction des urines sous l'influence des divers régimes alimentaires.

L'urine, normalement acide, ne devient alcaline qu'après absorption de sels de potassium dont l'acide organique, brûlé dans l'économie, donne naissance à du carbonate de potassium. Les fruits acides et les baies contiennent la potasse combinée aux acides végétaux, tartrique, malique, citrique, etc. ; aussi, après leur ingestion en quantité suffisante, l'urine peut-elle présenter une réaction franchement alcaline et faire effervescence par addition d'un acide fort. Il en est de même après un repas de pommes de terre qui renferment beaucoup de malate de potassium, à côté d'une quantité très minime de matières protéiques ne produisant que très peu d'acide sulfurique. La viande, au contraire, et les aliments végétaux les plus importants, céréales et légumineuses qui, comme elle, sont riches en matières protéiques et en combinaisons phosphorées, donnent, par leur combustion dans l'organisme, de notables quantités d'acides libres, sulfurique et phosphorique, qui diminuent considérablement l'alcalinité du sang et augmentent l'acidité de l'urine. Qui dit alcalescence du sang fortement réduite suppose, par cela même, moindre solubilité de l'acide urique dans ce liquide, tendance pour lui à devenir libre et, dès lors, par suite de sa presque insolubilité dans l'eau, à se déposer dans les tissus. L'augmentation de l'acidité de l'urine dans les conditions susvisées n'est donc que le résultat tangible de la diminution de l'alcalinité des liquides plasmatiques de l'organisme, diminution qu'il faut combattre.

Pour ce faire, il suffit de recommander les fruits acides, les baies, les végétaux herbacés, les pommes de terre dont les sels potassiques neutraliseront les acides forts résultant de la combustion de l'albumine alimentaire et de celle des tissus, et satureront l'acide urique, et de restreindre la quantité des ali-

(1) Ebstein, *loc. cit.*, p. 162.
(2) Bunge, *Chimie biologique*, trad. franç., 1891, p. 314.

ments riches en albuminoïdes et pauvres en bases capables de saturer les acides sulfurique et phosphorique dérivés de l'albumine. Dans ces conditions, l'acide urique maintenu en solution dans le sang grâce à l'excès d'alcali, amené au rein à l'état d'urate neutre très soluble, passe facilement dans l'urine dont l'acidité, réduite à son minimum, quelquefois même remplacée par une réaction alcaline, le maintient en dissolution sous la forme d'urate acide infiniment plus soluble que l'acide libre (1).

Bunge insiste particulièrement sur la nécessité, pour le goutteux, de supprimer complètement, de son alimentation, le fromage qui ne contient que la caséine (et le beurre) du lait à l'exclusion des sels restés dans le petit-lait, la viande salée et les poissons salés dont les sels basiques, passés dans la saumure et remplacés par le chlorure de sodium, sont complètement perdus pour le consommateur.

Il fait remarquer, avec beaucoup d'à propos, que les calculs vésicaux sont fréquents dans les pays comme la Saxe, l'Altembourg où l'on mange beaucoup de fromage, et que, s'il n'en est pas de même en Suisse (ajoutons dans les Vosges et dans la Normandie), cela tient à ce qu'à côté du fromage on manque beaucoup de fruits (et de pommes de terre) ; de même, les concrétions uriques se produiraient souvent parmi celles des populations de la Russie qui se nourrissent surtout de poissons salés. Nous pouvons donc en conclure que l'adjonction de la pomme de terre aux aliments salés ne combat pas seulement le scorbut, mais prévient encore la formation des calculs de la vessie.

Voyons maintenant ce que la théorie actuelle, qui rattache la production de l'acide urique pour la plus grosse part à la décomposition de la nucleine et particulièrement à la désassimilation des leucocytes, va nous permettre d'ajouter aux judicieux conseils que nous venons de recevoir de Haig, Pfeiffer, Ebstein et Bunge.

Et d'abord, au point de vue thérapeutique, si nous ne connaissons aucun spécifique capable d'enrayer la désassimilation de la nucleine, on peut, au moins, contribuer à l'oxydation aussi complète que possible et à la solubilisation de ses produits de décomposition, et, par suite, atténuer leur action nocive sur les reins et sur les divers tissus et organes, en maintenant à un degré suffisant l'alcalescence du sang par l'usage des alcalins; dans les cas aigus, on y joindrait, suivant les indications de Poehl, l'injection ou l'ingestion de la spermine soluble.

Quant au régime, consultons à son tour Kölisch, l'auteur de la théorie nouvelle de la goutte envisagée comme diathèse alloxurique et non plus urique. Il partage complètement l'opinion des physiologistes que nous avons cités et recommande, comme eux, les légumes verts, les corps gras, les œufs, avec usage modéré des albuminoïdes (bœuf bouilli de préférence) et défense de l'alcool. Mais il complète la prescription, en ce qui concerne l'origine nucleinique de la goutte, en interdisant les tissus glandulaires riches en noyaux et les extraits de viande riches en bases xantho-nucleiniques, et permettant, au contraire, le lait et les œufs dont la nucleine ne se dédouble pas en bases alloxuriques. D'après lui, les efforts

(1) Il y a intérêt à diminuer l'acidité du liquide urinaire sans toutefois le rendre trop souvent alcalin, sinon il faut craindre de substituer au dépôt urique que l'on veut éviter un dépôt de phosphates terreux qui peut avoir des inconvénients sérieux par sa formation dans la vessie.

musculaires exagérés sont nuisibles, par suite de l'augmentation qu'ils entraînent de la destruction de la nucleine ; mais un exercice modéré est salutaire.

En résumé et pour conclure, en l'état actuel de nos connaissances sur l'origine de l'acide urique et sur la nature de la goutte, le régime alimentaire de l'arthritique peut être formulé de la manière suivante : — Viande en quantité modérée, lait, œufs, corps gras (beurre), légumes herbacés, tubercules, racines (oseille, épinards, choux, salade, salsifis, cardons, krônes, navets, carottes, pommes de terre) ; comme boisson, eau ou eau vineuse ; — restreindre les légumes dits farineux, pois, haricots, lentilles ; éviter les viandes et légumes conservés par la salaison, le fromage, l'alcool et la bière ; supprimer absolument les tissus glandulaires divers, la cervelle, les extraits de viande.

BASES XANTHIQUES

Les bases xanthiques qui ont été trouvées dans l'urine sont au nombre de huit : la xanthine $C^5H^4Az^4O^2$, l'hétéroxanthine ou méthylxanthine $C^5H^3(CH^3)Az^4O^2$, la paraxanthine ou diméthylxanthine $C^5H^2(CH^3)^2Az^4O^2$, l'hypoxanthine ou sarcine $C^5H^4Az^4O$, la guanine $C^5H^5Az^5O$, l'adénine $C^5H^5Az^5$, la carnine $C^7H^8Az^4O^3$, enfin l'épisarcine $C^4H^6Az^3O$, que Balke a obtenue concurremment avec l'hypoxanthine, dans la purification de ce dernier corps.

La xanthine, l'hypoxanthine, l'adénine et la carnine ayant été étudiées à propos du tissu musculaire (p. 483 et suivantes), il ne nous reste à décrire en particulier que les quatre autres.

HÉTÉROXANTHINE, MÉTHYLXANTHINE

$$C^6H^6Az^4O^2 = C^5H^3(CH^3)Az^4O^2$$

L'hétéroxanthine, découverte par Salomon (1) dans l'urine humaine, est une substance blanche, amorphe, formée de grains de la grosseur de ceux du pavot, mais cristallisant en lamelles de sa solution ammoniacale. Sous l'influence de la chaleur, elle se volatilise sans fondre, et dégage de l'acide cyanhydrique.

Peu soluble dans l'eau froide, elle se dissout mieux dans l'eau bouillante, mais est insoluble dans l'alcool et dans l'éther.

Elle se combine aux acides pour former des sels définis, parmi lesquels le *chlorhydrate* est remarquable par son insolubilité relative et sa cristallisation en feuillets superposés et transparents qui ont jusqu'à 1 centimètre de long ; au contact de l'eau qui les rend très blancs et très limpides, ils se décomposent, sur-

(1) Salomon, *Ber. d. chem. Ges.*, t. XVIII, p. 3407, 1885, et *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 412 et 415.

tout à chaud, avec mise en liberté d'hétéroxanthine. Le chlorhydrate se combine avec le chlorure de platine sous la forme d'un sel double.

Si l'on dissout le chlorhydrate d'hétéroxanthine dans une solution étendue et chaude de soude, puis qu'on refroidisse, il se dépose rapidement des cristaux brillants d'*hétéroxanthine sodée* très peu soluble dans la lessive de soude, soluble, au contraire, dans l'eau. Cette dernière solution, neutralisée par un acide, laisse déposer la base organique amorphe et peu soluble ; elle est également précipitée par le sous-acétate de plomb et l'ammoniaque.

Le chlorure mercurique donne, dans la solution d'hétéroxanthine, un précipité gris jaunâtre qui se transforme spontanément, en 12 ou 24 heures, en cristaux incolores. La solution ammoniacale ou azotique de la base est précipitée par le nitrate d'argent ; le précipité se dissout à chaud dans l'acide azotique dilué et se dépose ensuite, de la solution pas trop concentrée, en cristaux prismatiques et tabulaires d'*azotate d'hétéroxanthine-argentique*.

L'hétéroxanthine est précipitée par le sous-acétate de plomb ammoniacal, et par l'acétate de cuivre à froid.

PARAXANTHINE, DIMÉTHYLXANTHINE

$$C^7H^8Az^4O^2 = C^5H^2(CH^3)^2Az^4O^2$$

La paraxanthine, découverte en même temps par Thudichum (1) et Salomon (2) dans l'urine de l'homme, est isomérique de la théobromine. Elle forme des cristaux tubulaires hexagonaux groupés en rosaces, incolores et brillants, anhydres. Elle fond à 250°-270° sans décomposition ; à une température plus élevée, elle donne des vapeurs à odeur d'isonitrile, noircit et brûle.

Elle est peu soluble dans l'eau froide, plus soluble à chaud ; la solution est neutre au tournesol ; d'après Salomon, elle est insoluble dans l'alcool et dans l'éther froids, mais se dissout dans l'alcool chaud (Thudichum).

Elle forme avec les alcalis des combinaisons cristallines, comme l'hétéroxanthine, peu solubles dans un excès d'alcali, mais solubles dans l'eau, surtout à chaud, et recristallisant facilement par le refroidissement. Elle se combine aussi aux acides ; son chlorhydrate se dépose assez difficilement des solutions concentrées à l'état cristallin, et forme, avec le chlorure de platine, un chlorure double cristallisé en fines aiguilles de couleur orange.

Le chlorhydrate de paraxanthine, traité par l'acide picrique, donne un précipité abondant formé de paillettes jaunes qui se décomposent au contact de l'eau.

La solution de paraxanthine additionnée de chlorure mercurique se trouble, puis laisse déposer des cristaux prismatiques et incolores, solubles dans l'eau bouillante. Le nitrate d'argent précipite la paraxanthine de ses solutions nitrique ou ammoniacale en flocons gélatineux qui, dissous dans l'acide azotique chaud,

(1) Thudichum, *Ann. of. chem. medec.*, t. I, p. 163, 1879, *Grundzüge der anat. u. klin. Chem.*, Berlin, 1886, p. 245.
(2) Salomon, *Ber. d. ch. Ges.*, t. XVI, p. 195, 1883, et t. XVIII, p. 3406, 1885.

se transforment, après refroidissement, en aiguilles soyeuses et incolores de *nitrate de paraxanthine-argentique.*

La paraxanthine est également précipitée par l'acide phosphotungstique, l'acétate de cuivre chaud, l'acétate basique de plomb et l'ammoniaque.

GUANINE

$C^5H^5Az^5O$

La guanine a été découverte par Unger dans le guano du Pérou. Elle a été trouvée, depuis, dans les excréments de l'araignée des jardins (Gorup Besanez et Will) et du héron (Herter), les écailles d'ablettes (Barreswill), la vessie natatoire des poissons (Voit), les concrétions articulaires des porcs arthritiques (Virchov), les cellules pigmentaires de la peau des reptiles (Ewald et Krukenberg); elle existe dans toutes les glandes, poumons, foie, pancréas (Scherer), et dans les produits de la putréfaction de la levure de bière. Elle existe également dans le règne végétal, jeunes pousses de la vigne, du platane, etc., et provient, comme les autres bases xanthiques, du dédoublement de la nucleine qui existe dans les noyaux des cellules aussi bien animales que végétales.

Extraction de la guanine du guano. — On épuise le guano, par ébullition avec un lait de chaux clair, jusqu'à ce que les eaux de décantation, d'abord brun foncé, passent incolores. Le résidu, ainsi débarrassé d'ammoniaque, d'acides volatils et de pigment, est épuisé à plusieurs reprises par une solution bouillante de carbonate de soude qui dissout acide urique et guanine. Les liqueurs réunies, additionnées d'acétate de soude, sont ensuite sursaturées par l'acide chlorhydrique qui précipite les deux corps qu'on lave à l'eau acidulée et traite enfin par l'acide chlorhydrique bouillant. Ce dernier laisse l'acide urique en majeure partie insoluble et donne, après filtration et refroidissement, des cristaux de chlorhydrate de guanine, encore mélangés d'un peu d'acide urique. Les cristaux sont dissous dans l'eau, et la solution est traitée par l'ammoniaque; le précipité obtenu est redissous dans l'acide azotique bouillant qui détruit l'acide urique. Par le refroidissement, l'azotate de guanine cristallise; le sel essoré, redissous dans l'eau et traité par l'ammoniaque, abandonne la guanine.

Propriétés de la guanine. — Poudre blanche, amorphe, insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther, très soluble dans les acides et les alcalis, insoluble dans l'ammoniaque. Comme les corps précédents, elle s'unit aux acides et aux bases, et même aux sels.

Avec les acides, elle forme des combinaisons cristallines dans lesquelles elle fonctionne comme élément mono- et bibasique; on connaît le chlorhydrate $C^5H^5Az^5O.HCl.2H^2O$, cristallisé en fines aiguilles incolores, le chloroplatinate, jaune orangé, $C^5H^5Az^5O.HCl.PtCl^4$, l'azotate $C^5H^5Az^5O.AzO^3H.1\,^1/_2\,H^2O$, le sulfate

$C^5H^5Az^5O.SO^4H^2.H^2O$, en longues aiguilles; ces sels sont solubles dans l'eau, mais assez peu stables.

Le bichromate de potassium concentré donne, avec la solution de chlorhydrate de guanine, un précipité rouge orangé de cristaux prismatiques. L'acide picrique saturé à froid donne un précipité jaune orangé, encore net dans la solution de 1 milligramme de guanine pour 20 centimètres cubes d'eau. Le cyanure jaune produit un précipité cristallin jaune brun, très difficilement soluble, comme le précédent (Capranica) (1).

La guanine est insoluble dans les acides formique et acétique (Neubauer et Kerner).

La solution de guanine dans la soude, additionnée d'un excès d'alcool, abandonne une combinaison cristalline de *guanine sodique* $C^5H^3Na^2Az^5O$; la baryte donne, dans les mêmes conditions, une *guanine barytique* $C^5H^3BaAz^5O$, cristallisée en fines aiguilles.

Traitée par l'azotate d'argent, la solution nitrique de guanine donne un précipité amorphe qui contient $C^5H^5Az^5O.AzO^3Ag$. Le chlorhydrate de guanine, additionné de sublimé, laisse déposer des prismes microscopiques qui répondent à la constitution $C^6H^5Az^5O.HgCl^2.2\,^1/_2H^2O$.

L'acide azoteux transforme la guanine en xanthine :

$$\underset{\text{Guanine.}}{C^5H^5Az^5O} + AzO^2H = Az^2 + H^2O + \underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2}.$$

Traitée par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potassium, la guanine s'oxyde et se décompose en guanidine, acide parabanique et acide carbonique, avec un peu d'acide oxalurique, de xanthine et d'urée comme produits accessoires :

$$\underset{\text{Guanine.}}{C^5H^5Az^5O} + H^2O + O^2 = \underset{\text{Guanidine.}}{CH^5Az^3} + \underset{\text{Ac. parabanique.}}{C^3H^2Az^2O^3} + CO^2$$

Si l'on remarque que la guanine $AzH : C\begin{matrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{matrix}$ représente l'urée dont l'O fixé sur C est remplacé par le radical diatomique (AzH)″, on voit que cette décomposition est parallèle à celle que subit, dans les mêmes conditions, l'acide urique en urée, acide parabanique et acide carbonique (p. 758).

Il existe donc, entre la guanine, la xanthine et l'acide urique, des relations intimes ; Fischer (2) envisage la guanine comme de la xanthine dans laquelle un reste urée est remplacé par un reste guanidine; les formules suivantes mettent en évidence ces relations :

```
HAz — CO              HAz — CH              HAz — CH
 /     |               /     ||              /     ||
CO     C — AzH        CO     C — AzH        CO     C — AzH
 \     ||    >CO       \     |     >CO       \     |     >C : AzH
HAz — C — AzH         HAz — C = Az          HAz — C = Az
 Acide urique.          Xanthine.             Guanine.
```

(1) Capranica, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 233, 1880.
(2) Fischer, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. CCXV, p. 253, 1882.

Réactions caractéristiques. — 1° Les solutions acides de guanine donnent, avec le bichromate de potassium, le cyanure jaune et l'acide picrique, des précipités insolubles (car. distinct. de la xanthine et de l'hypoxanthine, Capranica); — 2° évaporée dans une capsule avec un peu d'acide azotique, elle donne un résidu jaune qui se colore en rouge à froid, et en pourpre à chaud, après addition de potasse.

ÉPISARCINE

$C^4H^6Az^3O$(?)

L'épisarcine est une nouvelle base xanthique que Balke (1) a réussi à isoler en appliquant le procédé de préparation des bases xanthiques indiqué par Salomon au volume énorme de 1.600 litres d'urine qui lui ont donné 0gr,40 de ce composé.

On l'extrait de la combinaison d'hypoxanthine + azotate d'argent qu'on purifie par cristallisation pour éliminer complètement la xanthine argentique et qu'on transforme ensuite en hypoxanthine argentique au moyen de l'ammoniaque. Le filtratum faiblement ammoniacal laisse cristalliser de fines aiguilles d'épisarcine qui peuvent atteindre 1 centimètre de longueur.

Pour la débarrasser de toute trace d'hypoxanthine, on la redissout dans l'ammoniaque étendue et on la précipite par un courant d'acide carbonique. Sa composition répond à la formule probable $C^4H^6Az^3O$.

Salomon (2) a pu extraire également l'épisarcine de l'urine du porc, du bœuf et de celles de deux leucémiques ; ces dernières lui ont fourni, en outre, un composé azoté ressemblant beaucoup à la carnine.

L'épisarcine cristallise en fines aiguilles incolores, difficilement solubles dans l'eau (13.000 p.), plus solubles dans l'eau ammoniacale. Avec l'acide chlorhydrique, elle forme un chlorhydrate soluble et cristallisable en aiguilles; sa solution aqueuse donne, avec le nitrate d'argent, un précipité insoluble dans l'acide nitrique, soluble dans l'ammoniaque. Elle ne forme pas de combinaison sodique, et n'est pas précipitée par l'acide picrique.

Réactions caractéristiques. — 1° Réaction de Weidel négative ; — 2° évaporée avec quelques gouttes d'acide nitrique, l'épisarcine laisse un résidu jaune qui pâlit au contact d'une goutte de potasse; — 3° la solution dans l'acide chlorhydrique concentré, additionnée d'un peu de chlorate de potassium et évaporée, laisse un résidu blanc qui se colore en violet dans une atmosphère d'ammoniaque.

(1) Balke, *J. f. prakt. Ch.*, t. XLVII, p. 537, 1893.
(2) Salomon, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 207, 1894.

Relations des bases xanthiques entre elles

Ces bases constituent, par leur ensemble, une famille naturelle. L'hétéroxanthine et la paraxanthine peuvent être considérées comme des dérivés méthylés de la xanthine; la guanine est transformée en xanthine sous l'influence de l'acide azotique (Fischer) (1); l'adénine donne de l'hypoxanthine dans les mêmes conditions (Kossel) (2).

On a vu précédemment que Fischer considère la guanine comme de la xanthine dans laquelle un carboxyle uréique : CO serait remplacé par un radical guanidique $=C=AzH$.

Les formules suivantes font ressortir et expliquent ces tranformations diverses :

Bases xanthiques	$C^5H^4Az^4O.O$ Xanthine.	$C^5H^4Az^4.O$ Hypoxanthine.	bases sarciniques.
	$C^5H^4Az^4O.AzH$ Guanine.	$C^5H^4Az^4.AzH$ Adénine.	

et montrent qu'il y a, entre la xanthine et la guanine, la même relation qu'entre l'hypoxanthine et l'adénine.

La xanthine et l'hypoxanthine ne diffèrent, en outre, de l'acide urique que par 1 puis 2 atomes d'O, et paraissent en être des dérivés moins oxygénés :

Acide urique. . .	$C^5H^4Az^4O^3$
Xanthine	$C^5H^4Az^4O^2$
Hypoxanthine . .	$C^5H^4Az^4O$

Et, de fait, Strecker et Rheineck ont pu réduire l'acide urique, sous l'influence de l'hydrogène naissant, en xanthine, puis en hypoxanthine, tandis que les agents d'oxydation transforment la guanine et l'hypoxanthine en xanthine, mais ne permettent cependant pas de passer de celle-ci à l'acide urique. Ces réactions chimiques ont bien été contestées ultérieurement par Fischer et Kossel; mais Mach (3) a constaté, chez des oiseaux, une notable augmentation de l'acide urique après ingestion d'hypoxanthine (60 à 70 °/₀ de transformée), et Baginsky (4) a observé, chez les chiens, l'augmentation de la xanthine urinaire avec absorption d'hypoxanthine.

Nous allons passer succinctement en revue certaines propriétés qui sont communes tantôt à toutes les bases xanthiques, d'autrefois à quelques-unes seulement.

(1) Fischer, *Liebig's Ann. d. Chem.*, t. CCXV, p. 309, 1882.
(2) Kossel, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. X, p. 258, 1886.
(3) V. Mach, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXIII, p. 148, 1887, et t. XXIV, p. 389, 1888.
(4) Baginsky, *Zeitsch f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 397.

Propriétés générales des bases xanthiques

Ces bases sont décomposées par la calcination, avec dégagement d'acide cyanhydrique et d'isonitrile.

Elles sont insolubles ou très peu solubles dans l'eau : la guanine est insoluble, la xanthine aussi peu soluble que l'acide urique ; puis la solubilité, toujours très faible, croît dans l'ordre suivant pour les autres bases : carnine, homologues de la xanthine, adénine et enfin hypoxanthine.

Elles forment des combinaisons avec les acides, les bases minérales et les sels.

Les combinaisons avec les alcalis sont, en général, solubles dans l'eau, tandis que celles qui renferment des métaux proprement dits sont très peu solubles ou insolubles. L'ammoniaque dissout à peine une trace de guanine, difficilement la carnine (Huppert), plus facilement l'adénine, et encore plus facilement l'hypoxanthine et les autres.

Toutes se dissolvent facilement dans les bases alcalines étendues et forment des combinaisons cristallisables dont elles sont déplacées plus ou moins complètement par l'acide acétique en excès ou par neutralisation exacte à l'aide des acides minéraux.

Les combinaisons barytiques cristallisables, de la forme générale $X.Ba(OH)^2$, sont insolubles (adénine) ou solubles seulement dans l'eau bouillante (guanine, xanthine, hypoxanthine).

Le sous-acétate de plomb ne précipite directement que la carnine ; la xanthine et ses homologues, l'hypoxanthine, ne sont précipités qu'après addition d'ammoniaque. L'acétate de cuivre précipite les bases xanthiques solubles dans l'eau, à froid pour l'hétéroxanthine, à chaud pour les autres, excepté pour l'adénine sur laquelle on ne connaît pas l'effet du réactif. Les précipités cupriques sont vert clair ou brunâtres.

Les bases xanthiques se dissolvent toutes facilement dans les acides minéraux et forment des sels cristallisables qui sont décomposés par l'action seule de l'eau, excepté pour l'adénine et la carnine. Ces solutions sont toutes précipitées complètement par l'acide phosphotungstique (Hirschler, Salomon) ; l'insolubilité complète du précipité dans les acides permet d'utiliser cette réaction pour l'extraction des bases xanthiques. L'acide phosphomolybdique agit de la même façon.

L'acide métaphosphorique précipite la solution chlorhydrique de guanine (le précipité est soluble dans les alcalis), mais non celles de xanthine, hypoxanthine, adénine (Kossel).

L'acide picrique précipite la guanine, l'hypoxanthine (Capranica) et la paraxanthine (Salomon) de leurs solutions acides ; le précipité jaunâtre est cristallin.

L'iodure de potassium iodé donne, avec les solutions acides de guanine, xanthine et hypoxanthine, un précipité brun rouge sensible pour une dilution de $\frac{1}{1000}$ (Kerner).

Le chlorure mercurique donne, avec toutes les bases xanthiques, un précipité formé par une combinaison cristalline de la base et du sel mercuriel. Toutes sont également précipitées, comme l'acide urique, par la solution ammoniacale de nitrate d'argent, à l'exception de la carnine dont on ignore encore l'action du réactif sur elle; les précipités gélatineux ou floconneux, peu solubles dans l'eau, insolubles dans l'ammoniaque, répondent à la formule $X.Ag^2O$ (?) (1).

Le précipité argentique se dissout à chaud dans l'acide azotique dilué, et donne une combinaison avec le nitrate d'argent, de la forme $X.AzO^3Ag$, d'aspect cristallin et de solubilité dans l'acide azotique étendu variables pour chaque base. L'acide azotique de $D = 1.10$, à chaud, dissout à peine un peu du nitrate de guanine, d'adénine et d'hypoxanthine argentiques, plus facilement celui des autres bases. Ces combinaisons régénèrent le composé $X.Ag^2O$, par digestion dans l'azotate d'argent ammoniacal ou par la saturation au moyen d'un excès d'ammoniaque de leur solution nitrique.

La majeure partie des corps xanthiques, en particulier la xanthine, l'hypoxanthine et la guanine, forment, avec une solution d'un sel cuivreux (liqueur cupropotassique en voie de réduction par la glucose à chaud ou l'hydroxylamine à froid), de même que l'acide urique, des combinaisons floconneuses, blanches et insolubles, qui ne s'oxydent que lentement à l'air, et se rapprochent beaucoup des combinaisons xantho-argentiques précédentes (Drechsel) (2); elles ont été étudiées ensuite par Balke (3), qui a basé sur leur production un procédé de séparation et une méthode de dosage des bases xanthiques. Comme réactif cuivreux, on peut employer le mélange de sulfate de cuivre et d'hyposulfite de soude préconisé par Arthaud et Butte pour le dosage de l'acide urique; il précipite à froid la diméthylhypoxanthine, la guanine et la méthyladénine, à chaud l'adénine et l'hypoxanthine (Krüger) (4).

Quelques bases xanthiques possèdent des réactions de coloration spéciales.

Réaction de Weidel (5). — Un peu de substance est dissoute, à chaud, dans de l'eau chlorée récente ou de l'eau additionnée d'une trace d'acide azotique; la solution évaporée à sec au bain-marie donne un résidu blanc ou jaunâtre qu'on expose, sous une cloche de verre, à l'action d'une atmosphère de gaz ammoniac. La xanthine et ses deux homologues se colorent en rouge rosé ou pourpre; le résidu chauffé, traité par une goutte de soude ou de potasse, se colore en violet bleu (Salomon); la carnine donne les mêmes colorations, à condition de n'avoir employé qu'une petite quantité d'eau chlorée (Huppert). La guanine, l'hypoxanthine et l'adénine ne donnent pas cette réaction, qui appartient également à l'acide urique (réaction de la murexide).

(1) Il est à remarquer que, vu la très minime quantité des bases xanthiques contenues dans les urines, même à l'état pathologique (voir plus loin p. 705), le précipité argentique que produit dans l'urine l'azotate d'argent ammoniacal peut être envisagé comme formée presque exclusivement par la combinaison argentique de l'acide urique.

(2) Drechsel, *Deutsch. ch. Gesellsch.*, t. XXV, p. 2454, 1892.

(3) Balke, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XLVII, p. 537, 1893.

(4) Krüger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 351, 1893.

(5) Weidel, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLVIII, p. 365, 1871.

Réaction de l'acide azotique. — On dissout un peu de matière dans l'acide azotique chaud et évapore à feu nu, ou mieux au bain-marie, jusqu'à dessiccation.

La xanthine et la guanine donnent un résidu jaune citron de nitroxanthine (Strecker) (1) qui devient jaune orangé au contact d'une goutte de potasse ou de soude. La solution évaporée se colore en violet rouge, et laisse un résidu pourpre foncé (Strecker) qu'une dessiccation complète fait virer au bleu indigo pur, pour repasser au violet à l'air humide (Brücke) (2). Une goutte de chlorure ammonique, déposée sur le résidu, donne une solution jaune. Les homologues de la xanthine, pas plus que l'hypoxanthine, ne donnent cette réaction.

Sous l'influence de la putréfaction pancréatique, la guanine, la xanthine, et, un peu moins facilement, l'hypoxanthine sont décomposées (Baginsky) (3); d'après Schindler (4), la guanine est d'abord transformée en xanthine et l'adénine en hypoxanthine.

Extraction et préparation des bases xanthiques. — Pour obtenir un rendement appréciable, on doit mettre en œuvre un volume considérable d'urine, par suite de la présence de ces bases en proportion très minime; on opère sur au moins 100 litres d'urines. L'opération se compose nécessairement de deux parties : précipitation ou extraction des bases, puis séparation de ces bases les unes des autres. On utilise, pour la précipitation, les diverses réactions mentionnées précédemment, c'est-à-dire l'action : 1° du nitrate d'argent en solution ammoniacale (procédé de Salomon (5), basé sur le principe trouvé par Salkowski) (6); 2° ou bien de l'acide phosphotungstique avec transformation ultérieure du précipité en combinaison argentique insoluble (procédé Hofmeister (7) ; 3° enfin, de l'acétate de cuivre à chaud (procédé de G. Pouchet) (8).

Puis on consacre les précipités argentique et cuivrique à la séparation des diverses bases qu'ils renferment. Nous renverrons, pour la description des méthodes employées, très longues et très minutieuses, aux travaux originaux de leurs auteurs et au résumé aussi complet que succinct qu'en a donné Huppert (9) dans sa dernière édition de l'œuvre primitive de Neubauer et Vogel.

Réactions caractéristiques et différentielles des bases xanthiques. — Les procédés d'extraction et de séparation indiqués présentent des points d'arrêt assez nets pour reconnaître, à chacun d'eux, la substance à laquelle on a affaire. On peut cependant recourir encore aux caractères suivants, indiqués par Huppert (*loc. cit.*).

(1) Strecker, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CVIII, p. 137, 1858.
(2) Brücke, *Monatshef. f. Chem.*, t. VII, p. 617, 1886.
(3) Baginsky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 396.
(4) Schindler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 439, 1889.
(5) Salomon, *Ber. d. ch. Ges.*, t. XVI, p. 195, 1883, et *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VII, supp. p. 65, 1884.
(6) Salkowski, *Virchov's Archiv*, t. L, p. 193.
(7) Hofmeister, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. V, p. 67, 1881.
(8) G. Pouchet, *Contribution à la connaissance des matières extractives de l'urine*, thèse, Paris, 1880, p. 16.
(9) Huppert, *Analyse des Harns*, 1890, p. 213 à 218, Wiesbaden.

Toutes les bases xanthiques sont précipitées, comme l'acide urique, par l'azotate d'argent ammoniacal; mais l'acide urique se distingue par son insolubilité dans l'acide chlorhydrique. La précipitation par ce réactif peut donc être utilisée, avec la restriction relative à l'acide urique, pour reconnaître si on a affaire à une base xanthique. La combinaison argentique de l'épisarcine est la seule qui se dissolve dans l'ammoniaque.

La carnine seule est précipitée par l'acétate basique de plomb, les autres bases exigent, en outre, l'addition d'ammoniaque. L'hétéroxanthine est précipitée à froid par l'acétate de cuivre; la combinaison de paraxanthine-chlorure mercurique est soluble dans l'eau, surtout à chaud.

La paraxanthine est caractérisée au microscope par ses cristaux tabulaires hexagonaux; les cristaux aiguillés de l'adénine se ternissent à 53°.

La guanine est insoluble dans l'eau et dans l'ammoniaque faible. Les homologues de la xanthine se distinguent de toutes les autres bases par l'insolubilité presque complète de leurs combinaisons sodique ou potassique dans les lessives alcalines.

Le chlorhydrate de paraxanthine est très soluble dans l'eau; ceux de guanine et d'hétéroxanthine cristallisent en longues aiguilles visibles à l'œil nu, celui de xanthine en octaèdres quadratiques, celui de l'hypoxanthine en aiguilles et tables, celui de l'épisarcine en aiguilles, celui de l'adénine en prismes courts, épais et brillants, avec face terminale unie, enfin celui de carnine en aiguilles groupées en rosaces. Les sels d'épisarcine, d'adénine et de carnine sont les seuls qui peuvent cristalliser de leur solution aqueuse sans être décomposés en leurs éléments par le dissolvant.

Les combinaisons argentiques de la guanine, de l'adénine, de la carnine, de l'hypoxanthine et de l'épisarcine sont insolubles ou presque insolubles dans l'acide azotique dilué.

La guanine et la xanthine donnent, avec l'acide picrique, un précipité jaune cristallin.

La xanthine, ses homologues, et la carnine donnent la réaction de Weidel (murexide); la xanthine et la guanine donnent la réaction de l'acide nitrique chaud.

Sous l'influence de l'hydrogène naissant (zinc + HCl), l'hypoxanthine et l'adénine donnent un produit de réduction dont la solution neutre ou alcaline se colore, à l'air, en rouge plus ou moins brunâtre.

Présence des bases xanthiques dans l'urine en particulier

La XANTHINE a été découverte par Marcet (1819) dans une concrétion urinaire; Liebig et Wœhler l'ont rencontrée dans un autre calcul, et Bence-Jones dans un dépôt urinaire (1862). Strecker et Scherer ont démontré, dès 1858, qu'elle fait partie de l'urine normale dont elle est un élément constant. Neubauer en a retiré 1 gramme de 500 litres d'urine. Elle a été trouvée dans l'urine du porc (Pécile, Salomon) et du chien (Salomon).

La xanthine ne se trouve qu'en très petite quantité dans l'urine de l'homme avec régime mixte, 0gr,025 à 0,032 pour les 24 heures, d'après Stadthagen (1). Elle augmente dans l'inanition, après usage de pommades ou de bains sulfureux (Durr et Stromeyer), dans la fièvre et dans les affections du système nerveux (Pouchet) (2); dans une pachyméningite, Pouchet a trouvé 0gr,15 de xanthine et, dans un cas de tabes dorsalis, 0gr,08 dans l'urine des 24 heures. Elle augmente encore notablement dans la leucémie (0gr,005 à 0,159, moyenne 0,07 de 7 déterminations), en même temps que l'hypoxanthine, l'adénine (Stadthagen) (3) et l'hétéroxanthine (Salomon) (4). Baginsky (5) en a trouvé de 0gr,0028 à 0,0038 pour 100 centimètres cubes d'urine dans trois cas de néphrite infantile. Rohmann, dans un cas d'atrophie aigüe du foie, a obtenu le chiffre de 0gr,00406, toujours pour 100 centimètres cubes.

L'urine d'un chien contenait 0gr,014 de xanthine à côté de 57 grammes d'urée (Stadthagen); chez un autre animal, après un repas de 1 kilogramme de viande de cheval, l'urine ne contenait que des traces de xanthine, mais, par contre, l'hypoxanthine avait augmenté. Pécile a retiré, du litre d'urine d'un porc rhumatisant nourri avec du son, 0gr,0034 de xanthine.

L'HÉTÉROXANTHINE a été découverte par Salomon (6) dans l'urine de l'homme, puis dans celle du chien ; elle est plus abondante dans la leucémie. L'auteur a dû opérer sur 1.000 litres d'urine pour obtenir 1 gramme de son produit; il put le caractériser dans 27 litres 1/2 d'urine de chien; et 6 lit. 3 d'urine de leucémique lui donnèrent 15 miligrammes d'hétéroxanthine.

La PARAXANTHINE a été trouvée presqu'en même temps, dans l'urine humaine, par Thudichum et par Salomon. Le premier l'avait dénommée *Urothéobromine*. Elle n'existe qu'en quantité infinitésimale dans l'urine dont Salomon a dû mettre en œuvre 1.000 litres pour la caractériser; son urine leucémique ne lui en donna pas la moindre trace.

La GUANINE est un élément normal de l'urine humaine, ainsi que l'a reconnu Pouchet (7) ; elle augmente dans les maladies fébriles et les affections nerveuses. Pécile (8) l'a trouvée également dans l'urine du porc, et, en opérant sur 20 litres, il a obtenu 0gr,0068 de guanine par litre.

Baginsky (9) a extrait, de l'urine d'un enfant atteint de néphrite diphtéritique, une base xanthique qu'il n'a pu caractériser avec précision, mais qui se rapprochait beaucoup de la guanine.

C'est à Salomon (10) que l'on doit la démonstration de la présence constante de l'HYPOXANTHINE dans l'urine normale de l'homme, ainsi que dans celle du chien; elle était, d'ailleurs, vraisemblable depuis que Salkowski l'avait trouvée dans l'urine

(1) Stadthagen, *Virchov's Archiv*, t. CIX, p. 414, 416, 418, 1887.
(2) Pouchet, *loc. cit.* (*thèse inaugur.*), p. 28 et 36.
(3) Stadthagen, *loc. cit.*, t. CIX, p. 396-402, p. 406.
(4) Salomon, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 415, 1887.
(5) Baginsky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 397.
(6) Salomon, *Ber. d. chem. Ges.*, t. XVIII, p. 3407, 1885.
(7) Pouchet, *loc. cit.*
(8) Pécile, *Ann. d. Chem.*, t. CLXXXIII, p. 141, 1876.
(9) Baginsky, *loc. cit.*
(10) Salomon, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. XI, p. 410, 411, 1887.

leucémique où elle est sensiblement accrue. Pouchet a confirmé le fait et a observé une augmentation dans les cas de fièvre et de maladies des nerfs. Thudichum l'a extraite d'urines de maladies du foie et des reins. Mosler a voulu faire de la présence de l'hypoxanthine, dans l'urine, un signe caractéristique de la leucémie liénale.

Pour caractériser l'hypoxanthine, Salomon a dû opérer sur 500 litres d'urine normale humaine; dans la leucémie, Stadthagen (1) a trouvé $0^{gr},07$ de xanthine et de 0 à 0,027 (en moyenne 0,009) d'hypoxanthine; enfin Baginsky (2) en a retiré $0^{gr},0085$ par litre, de l'urine d'un chien nourri avec de la viande.

Après son ingestion, l'hypoxanthine disparaît pour la plus grande partie dans l'économie, une minime partie seulement passant dans les urines. Mach (3) a observé sa transformation, dans l'organisme des oiseaux, en acide urique qui ne proviendrait donc pas exclusivement d'une synthèse à l'aide de l'ammoniaque.

L'ÉPISARCINE, découverte par Balke dans l'urine humaine, existe également dans l'urine du porc et du bœuf (Salomon), mais à l'état de trace infinitésimale.

L'ADÉNINE a pu être extraite et caractérisée par Stadthagen (4) en opérant sur 10 litres d'urine leucémique, alors que le même volume d'urine normale ne donnait qu'un résultat négatif, ce que Kossel a confirmé.

Enfin la CARNINE fait également partie des urines normales, mais toujours à l'état de traces, et augmente dans les fièvres et les affections du système nerveux (Pouchet) (5).

Gautier (6) admet que les urines normales doivent aussi contenir la *pseudo-xanthine* $C^4H^5Az^5O$, que l'on a pu souvent confondre avec la xanthine.

Au point de vue de l'influence du régime alimentaire sur l'excrétion des bases xanthiques, Camerer (7) a constaté que l'azote urinaire de ces bases, ainsi que celui de l'acide urique, augmente sensiblement après l'ingestion des végétaux, particulièrement de légumes verts et de fruits.

Origine, rôle physiologique des bases xanthiques

Depuis les remarquables travaux de Miescher et Kossel, sur les nucleines, et la démonstration de la présence constante, dans leurs produits de décomposition aussi bien que dans ceux des organes ou des éléments cellulaires qui les contiennent en abondance (foie, rate, pancréas, glandes diverses, globules de pus, levure de bière, etc.), de la xanthine, de l'hypoxanthine, de la guanine et de l'adénine, il est incontestable que la vieille théorie qui faisait dériver les premiers de ces corps des matières albuminoïdes, comme, d'ailleurs, l'acide urique, auquel

(1) Stadthagen, *Virchow's Arch.*, t. CIX, p. 406.
(2) Baginsky, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. VIII, p. 398.
(3) Mach, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXIII.
(4) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, 109, p. 415.
(5) Pouchet, *loc. cit.* (*thèse*), p. 19 et 28.
(6) Gautier, *Chimie biologique*, 1890, p. 619.
(7) Camerer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVIII, p. 72, 1891.

ils sont si intimement liés par leur constitution moléculaire et leurs produits de décomposition, a fait son temps et ne doit plus être admise, d'autant plus que jamais on n'a pu préparer ces bases leucomaïques en partant d'une matière albuminoïde autre que la nucleine (von Noorden). On doit donc envisager aujourd'hui les bases xanthiques comme les produits de desassimilation parvenus à leur forme définitive, de la nucleine des noyaux cellulaires. Leur augmentation dans la leucémie, concomitante de celle de l'acide urique, ainsi que dans les affections des reins, du foie, des nerfs, et dans la fièvre, vient, d'ailleurs, à l'appui de cette opinion (1). De là, la dénomination de *bases nucleiniques* qui tend aujourd'hui à se substituer à la dénomination primitive de bases xanthiques.

ALLANTOINE

$$C^4H^6Az^4O^3 = CO\begin{cases} AzH - CH - AzH.CO.AzH^2 \\ \qquad\quad\ | \\ AzH - CO \end{cases}$$

Découverte par Vauquelin (2) et Buniva dans le liquide amniotique de la vache, elle a été extraite par Lassaigne (3) du liquide allantoïdien qui paraît s'être trouvé mélangé aux eaux de l'amnios, dans le liquide analysé par les précédents chimistes. Wœhler (4) l'a trouvée dans l'urine du veau nourri à la mamelle ou allaité artificiellement. Elle existe dans l'eau amniotique de la femme et l'urine des enfants nouveau-nés pendant les huit jours qui suivent la naissance, dans l'urine des femmes enceintes (Gusserow) (5) et même dans l'urine de l'homme (Ziegler et Hermann, cités par Gusserow). D'après Meissner (6), elle fait partie constituante de l'urine normale du chien, du chat, du cobaye, ce que Salkowski (7) a confirmé plus tard. Pouchet (8) l'a trouvée en petite quantité dans l'urine de l'homme, en plus forte proportion dans celle des femmes enceintes; la proportion était encore plus forte dans un cas de diabète et un autre cas d'hystérie avec convulsions. Naunyn en a constaté la présence dans un liquide de kyste ovarique, et Muskatelli dans un liquide d'ascite, chez un malade atteint de cirrhose du foie (9); enfin Liebig et Wœhler l'ont obtenue comme produit d'oxydation de l'acide urique.

L'allantoïne existe encore dans le règne végétal, dans les pousses de platane

(1) Se reporter à la discussion relative à l'origine nucléaire de l'acide urique (p. 767).
(2) Vauquelin et Buniva, *Ann. de Ch.*, t. XXXIII, p. 269, 1799.
(3) Lassaigne, *Ann. de. Ch. et de Phys.* (2), t. XVII, p. 301.
(4) Wœhler, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. LXX, p. 220, 1849.
(5) Gusserow, *Arch. f. Gynækol.*, t. III, p. 269, 1871.
(6) Meissner, *Zeitsch. f. rat. Medic.* (3), t. XXXI, p. 303, 1888.
(7) Salkowski, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XI, p. 500, 1878.
(8) Pouchet, *Contribution à la connaissance des matières extractives de l'urine*, Paris, 1880, p. 28 et 37.
(9) Muskatelli, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 202.

(0,55 à 1 0/0 de matière première sèche, Schulze et Barbieri) (1), dans les germes du froment (Richardson et Crampton) (2) et dans l'écorce de l'œsculus hypocastanum (Schulze et Bosshard) (3).

Synthèse et préparation. — 1° L'allantoïne est un produit de l'oxydation, à froid, de l'acide urique par le bioxyde de plomb (Liebig et Wœlher), le permanganate (Claus et Emde) ou le ferricyanure de potassium, en milieu alcalin :

$$\underset{\text{acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + H^2O + O = \underset{\text{allantoïne.}}{C^4H^6Az^4O^3} + CO^2$$

2° Grimaux (4) en a réalisé la synthèse en portant à 100° un mélange d'urée et d'acide glyoxylique :

$$\underset{\text{Urée.}}{2CO\begin{cases}AzH^2\\AzH^2\end{cases}} + \underset{\text{Ac. glyoxylique.}}{\begin{matrix}CHO\\|\\COOH\end{matrix}} = \underset{\text{Allantoïne.}}{\begin{matrix}\diagup AzH^2 & \\ \diagdown AzH & \\ \quad\diagdown & \\ CO\begin{cases}AzH - CH\\ \qquad\ \ |\\ AzH - CO\end{cases} & \end{matrix}} + 2H^2O.$$

3° Michael (5) est arrivé au même résultat en chauffant à 110° un mélange d'urée et d'acide mésoxalique :

$$\underset{\text{Urée}}{2\,CO\begin{cases}AzH^2\\AzH^2\end{cases}} + \underset{\text{Ac. mésoxalique.}}{CO\begin{cases}COOH\\COOH\end{cases}} = \underset{\text{Allantoïne.}}{CO\begin{cases}AzH - CH - AzH.CO.AzH^2\\ \qquad\quad\ |\\ AzH - CO\end{cases}} + CO^2 + 2H^2O$$

4° *Extraction du liquide allantoïdien ou de l'urine du jeune veau.* — On concentre par évaporation le liquide allantoïdien (ou son mélange avec l'eau amniotique, ou bien l'urine des jeunes veaux), ou encore on en fait d'abord un extrait alcoolique dont on sépare l'alcool par distillation; le résidu abandonné au froid donne une masse cristalline qu'on lave avec de petites quantités d'eau, l'allantoïne restant comme corps moins soluble que ceux avec lesquels elle était mélangée. On la purifie par cristallisation dans l'eau bouillante, après décoloration par un peu de noir animal.

Il est bien préférable de suivre le procédé de Meissner (6) qui donne un produit plus pur. L'urine est précipitée par l'eau de baryte; le liquide filtré, privé par l'acide sulfurique de l'excès de baryte et encore alcalin, est traité par le sublimé corrosif tant qu'il se forme un précipité. Le mélange devenu acide est neutralisé

(1) Schulze et Barbieri, *Deuts. chem. Gesell.*, t. XIV, p. 1602 et 1834.
(2) Richardson et Crampton, *Deuts. chem. Gesell.*, t. XIX, p. 1180.
(3) Schulze et Bosshard, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 420.
(4) Grimaux, *Ann. de Ch. et de Phys.* (5) 1877, t. XI.
(5) Michael, *Amér. Chem. Journ.*, t. V, p. 198; *Bull. Soc. Chim.*, t. XLII, p. 295.
(9) Meissner, *Zeitsch. f. rat. Med.* (3), t. XXIV, p. 104; t. XXXI, p. 297 et 304.

par la potasse et traité encore par le sublimé. Le précipité, recueilli sur filtre, est lavé à l'eau, mis en suspension dans l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré; le liquide séparé par filtration du sulfure de mercure, et acidulé au besoin pour maintenir les phosphates terreux en dissolution, est évaporé à sirop et mis en cristallisation.

Propriétés. — L'allantoïne cristallise en prismes rhomboédriques brillants et transparents ou en aiguilles fines, groupées en aigrettes; elle est incolore, neutre, difficilement soluble dans l'eau froide [131 parties (Grimaux), 180 p. (Schulze et Barbieri)], plus soluble dans l'eau chaude (30 parties), insoluble dans l'alcool absolu froid et dans l'éther, soluble dans les bases alcalines et leurs carbonates.

Bien que neutre au tournesol, elle se combine avec les bases ainsi qu'avec les acides, sous forme de sels bien définis. Les combinaisons argentique et mercurique sont utilisées pour caractériser l'allantoïne, qui donne la première au contact de l'azotate d'argent ammoniacal, et l'autre par le nitrate mercurique et non par le chlorure. L'allantoïne argentique (grains sphériques amorphes) a pour formule $C^4H^5AgAz^4O^3$, et contient 40, 75 p. 100 d'argent.

Les solutions ne sont précipitées ni par les sels de plomb, ni par l'acide phosphomolybdique.

Les acides décomposent l'allantoïne, à chaud, en *urée* et *acide allanturique :*

$$\underset{\text{Allantoïne.}}{CO\begin{cases} AzH - CH - AzH.CO.AzH^2 \\ \qquad\quad | \\ AzH - CO \end{cases}} + H^2O = \underset{\text{Urée.}}{CO\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases}} + \underset{\text{Ac. allanturique.}}{CO\begin{cases} AzH - CH.OH \\ \qquad\quad | \\ AzH - CO \end{cases}}$$

La solution d'allantoïne dans les bases alcalines se transforme spontanément, au bout de quelques jours, en *acide allantoïque* $C^4H^8Az^4O^4$, non précipité par l'acide acétique :

$$\underset{\text{Allantoïne.}}{CO\begin{cases} AzH - CH - AzH - CO - AzH^2 \\ \qquad\quad | \\ AzH - CO \end{cases}} + H^2O = \underset{\text{Ac. allantoïque.}}{\begin{matrix} CH.OH - AzH.CO.AzH^2 \\ | \\ CO - AzH.CO.AzH^2 \end{matrix}}$$

A l'ébullition, les alcalis décomposent l'allantoïne et la dédoublent en acide carbonique, ammoniaque (proviennent de l'urée formée), et en acides carbonique, oxalique et acétique (proviennent de l'acide glyoxylique) :

$$\underset{\text{Allantoïne.}}{3\,CO\begin{cases} AzH - CH - AzH.CO.AzH^2 \\ \qquad\quad | \\ AzH - CO \end{cases}} + 6H^2O = \underset{\text{Urée.}}{6CO\begin{cases} AzH^2 \\ AzH^2 \end{cases}} + \underset{\text{Ac. glyoxylique.}}{3\begin{matrix} CHO \\ | \\ COOH \end{matrix}}$$

$$\underset{\text{Allantoïne.}}{3C^4H^6Az^4O^3} + 13H^2O = 6CO^2 + 12AzH^3 + \underset{\text{Ac. oxaliq.}}{C^2O^4H^2} + \underset{\text{Ac. acétique.}}{2C^2H^4O^2}$$

L'allantoïne est transformée, par l'amalgame de sodium et l'eau, en *glycolurile*

qui se dépose en cristaux octaédriques de la solution acidulée par l'acide sulfurique :

$$\underset{\text{allantoïne.}}{C^4H^6Az^4O^3} + H^2 = \underset{\text{glycolurile.}}{C^4H^6Az^4O^2} + H^2O.$$

Les oxydants, au contraire (acide azotique à 100°) la dédoublent en acides *allanique* $C^4H^5Az^3O^5$ et allanturique $C^3H^4Az^2O^3$. Elle réduit la solution cupropotassique avec formation d'oxyde cuivreux rouge.

L'hypobromite de soude décompose l'allantoïne à froid, et en dégage moitié de son azote à l'état gazeux (Malerbe) (1).

Réactions caractéristiques de l'allantoïne. — 1° L'allantoïne donne la réaction du furfurol (p. 734), mais plus lentement et avec moins d'intensité que l'urée (Schiff) (2); — 2° La solution aqueuse donne, avec l'azotate d'argent ammoniacal, un précipité floconneux et brillant formé de gros grains sphériques visibles au microscope ; — 3° La solution aqueuse réduit la liqueur cupro-potassique ; — 4° On fait bouillir la solution dans un peu de potasse concentrée jusqu'à ce que les vapeurs bleuissent fortement le tournesol rouge ; le liquide saturé par l'acide acétique donne, avec le chlorure de calcium, un précipité blanc d'oxalate de calcium soluble dans l'acide chlorhydrique. — L'allantoïne ne donne pas la réaction de la murexide.

Rôle physiologique de l'allantoïne. — L'allantoïne, que l'on a crue spéciale au liquide allantoïdien et à l'urine des nouveau-nés, paraît devoir être envisagée aujourd'hui comme un élément constant de l'urine normale de l'homme et des animaux, dans laquelle elle augmente notablement sous certaines influences physiologiques et pathologiques.

A l'état normal, elle apparaît en proportion plus forte dans l'urine des nouveau-nés, dans celle du veau allaité, pour disparaître en même temps que cesse l'alimentation lactée. Il en est de même chez le chien et le chat soumis à un régime très riche en graisses (Meissner (3) et Joly), ou quand on a provoqué chez l'animal des troubles respiratoires par l'injection intra-veineuse d'huile (Frerichs et Stœdeler) (4).

L'allantoïne doit être considérée comme un produit de déchet qui peut avoir son origine dans l'acide urique; en effet, Salkowski (5) a observé une augmentation considérable de l'allantoïne, de l'acide oxalique et de l'urée, chez un chien auquel il faisait ingérer de l'acide urique; une dose de 4 grammes de ce dernier, prise en quatre jours, a permis de retirer de l'urine 1gr,42 d'allantoïne. Borissow (6) se basant, d'une part, sur la présence de l'allantoïne en quantité notable dans

(1) Malerbe, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XIX, refer. 252.
(2) Schiff, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. X, p. 774, 1877.
(3) Meissner, *Zeitsch. f. rat. Med.* (3), t. XXXI, p. 303, 1868.
(4) Frerichs et Stœdeler, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1854, p. 393.
(5) Salkowski, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. IX, p. 719 et t. XI, p. 500.
(6) Borissow, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 499, 1894.

l'urine de la cirrhose hépatique, et, d'autre part, sur les résultats de l'expérience de Salkowski, explique la formation de l'allantoïne par une oxydation partielle, dans les conditions normales, de l'acide urique produit dans l'organisme, l'allantoïne était un produit intermédiaire vers l'acide oxalique et l'urée.

Chez l'homme, l'allantoïne augmente notablement dans certaines urines pathologiques; on a vu les cas de diabète insipide et d'hystérie convulsive observés par G. Pouchet. Frerichs, Stœdeler et Kœhler (1) ont vérifié, sur l'homme, les mêmes effets des troubles respiratoires naturels qu'ils avaient provoqués chez le chien, c'est-à-dire l'augmentation de l'allantoïne. Il en est de même après ingestion de tannin à haute dose (Schottin) (2).

On n'a encore trouvé, dans l'organisme, aucun des produits de décomposition de l'allantoïne autres que l'urée et les acides acétique et oxalique.

CRÉATININE

$$C^4H^7Az^3O = \begin{matrix} CO - AzH \\ | \\ CH^2 - Az[CH^3] \end{matrix} \rangle C = AzH.$$

On a prétendu que la créatine $C^4H^9Az^3O^2$ existe dans l'urine des mammifères, à côté de la créatinine (Voit et Meissner); mais la très minime proportion qu'on a pu en retirer doit être considérée comme un produit accessoire résultant de l'hydratation de la créatinine pendant les opérations d'extraction du laboratoire [Heintz, Liebig et Dessaignes, Neubauer (3), Munk (4)].

Ce n'est que quand l'urine est alcaline qu'elle renferme exclusivement de la créatine formée (5) avec la plus grande facilité, grâce aux conditions hydratantes nouvelles du milieu, aux dépens de la créatinine primitivement excrétée par le rein.

La créatinine, ou méthylguanidine-hydantoïne, est l'anhydride interne de la créatine qui est éliminée sous cette forme par les urines. Elle a été découverte par Liebig dans un dépôt cristallin urinaire, et, ensuite, extraite de l'urine par précipitation au moyen du chlorure de zinc par Heintz, puis Pettenkofer; elle ne se trouve qu'en très petite quantité dans l'urine.

Préparation et synthèse de la créatinine

1° *Préparation en grand.* — *A.* On évapore au bain-marie un volume considérable d'urine, au moins 50 litres, jusqu'à sirop, alcalinise fortement le produit avec un lait de chaux épais et traite le mélange par une solution concentrée de

(1) Kœhler, *Zeitsch. d. ges. Naturw.*, 1857, p. 336.
(2) Schottin, *Handb. d. physiol. Ch.* von Lehmann, 1869, p. 93.
(3) Neubauer, *Ann. d. Ch. u. Phar.*, t. CXXXVII, p. 288.
(4) Munk, *Berliner klin. Wochensch.*, 1864, n° 11.
(5) Voit, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IV, p. 115, 1868.

chlorure de calcium jusqu'à ce qu'un peu de liquide filtré ne donne plus de précipité. On filtre pour séparer le précipité calcique très complexe; le filtratum, neutralisé par l'acide chlorhydrique, est additionné d'une solution sirupeuse et bien neutre de chlorure de zinc, agité, puis abandonné au frais; il se produit au fond du vase un précipité cristallin brun, combinaison impure de créatinine et $ZnCl^2$; les eaux-mères décantées sont de nouveaux traitées par le chlorure de zinc; les précipités cristallins réunis sur un filtre sont lavés à l'eau glacée, puis mis en ébullition dans de l'eau au contact d'un excès d'hydrate plombique. La créatinine sort de sa combinaison, tandis que le sel de zinc se transforme en chlorure de plomb et oxyde de zinc insolubles. Dans cette opération, une grande partie de la créatinine s'est hydratée et transformée en créatine. On filtre, lave le précipité à l'eau chaude, et traite les liquides réunis par un courant de gaz sulfhydrique pour éliminer l'oxyde de plomb dissous, filtre à nouveau, et évapore jusqu'à cristallisation. La créatine se sépare la première en petits prismes et peut être facilement purifiée par une nouvelle cristallisation.

Les eaux-mères évaporées à nouveau donnent, par refroidissement, une masse cristalline confuse de créatinine mélangée avec la créatine restée en solution. On redissout ces cristaux dans le moins possible d'acide acétique moyennement dilué et chaud, et, par le refroidissement, la créatine cristallise seule. Les nouvelles eaux-mères, neutralisées exactement par l'ammoniaque faible et évaporées, laissent déposer, cette fois, la créatinine qu'il n'y a plus qu'à purifier par une nouvelle cristallisation.

La créatine obtenue est transformée en créatinine en la chauffant au bain-marie avec de l'acide sulfurique dilué dans la proportion de 2 molécules ou 149 en poids de créatine pour 1 molécule ou 49 parties de SO^4H^2. Le sulfate de créatinine cristallise; on le dissout dans le moins d'eau possible, et traite la solution chaude par le carbonate de baryum jusqu'à cessation d'effervescence. On filtre le liquide chaud, lave le précipité avec très peu d'eau chaude et évapore jusqu'à cristallisation.

Ce procédé, dû à Liebig, est encore celui qui donne les meilleurs résultats parmi tous ceux qu'on a imaginés (Huppert).

B. L'urine normale exempte d'albumine et de sucre est additionnée de 1/20 de son volume d'une solution saturée à froid d'acétate de soude, et de 1/4 à 1/3 de son volume d'une solution également saturée de sublimé corrosif; après mélange, on sépare immédiatement par le filtre le précipité floconneux qui s'est formé. Le liquide limpide, abandonné au repos et au frais pendant 48 heures, donne un second précipité, dense, cristallin, combinaison de créatinine et chlorure mercurique. Ce précipité, lavé à l'eau froide, est décomposé par l'hydrogène sulfuré; la solution décolorée par le noir animal est encore une fois précipitée comme précédemment, et donne le composé purifié $4(C^4H^5HgAz^3O, HCl)$ $3HgCl^2.H^2O$, dans la proportion d'environ $6^{gr},40$ par litre d'urine. La combinaison précédente, mise en suspension dans l'eau, est de nouveau décomposée par l'acide sulfhydrique; et la solution filtrée, concentrée au bain-marie après décoloration au noir animal si c'est nécessaire, donne une combinaison cristalline de chlorhydrate de créatinine $C^4H^7Az^3O.HCl$. Ce chlorydrate, décomposé par l'hydrate de plomb, mieux par l'acétate de plomb et l'ammoniaque, abandonne la base dont

la solution, évaporée dans le vide à la température ordinaire, donne de gros cristaux aiguillés de créatinine hydratée $C^4H^7Az^3O.2H^2O$, qui perdent leur eau de cristallisation dans l'air sec (Moly) (1).

2° *Extraction en petit et dosage.* — On opère comme précédemment sur 200 ou 300 centimètres cubes d'urine qu'on ne réduit par évaporation qu'après neutralisation par l'acide acétique du liquide déféqué par la chaux et $CaCl^2$; le sirop épais est mis en digestion pendant plusieurs heures avec de l'alcool absolu qui dissout la créatinine ; on filtre et lave la partie insoluble avec un peu d'alcool, puis additionne les liqueurs alcooliques réunies d'une solution alcoolique concentrée de chlorure de zinc ; l'agitation détermine un trouble immédiat qui fait place, après 48 heures de repos au frais, à un précipité contenant toute la créatinine en combinaison avec $ZnCl^2$, avec 5 à 10 p. 100 d'impuretés (Neubauer, Voit). Ce précipité est réuni sur un petit filtre, lavé à l'alcool absolu, redissous dans un peu d'eau chaude, chauffé un quart d'heure avec l'hydrate de plomb, et le filtratum est évaporé à sec. L'alcool dissout et sépare la créatinine de la créatine qui s'est produite ; la solution alcoolique est évaporée et laisse la créatinine qu'on purifie par cristallisation dans l'eau (Neubauer).

Ken Taniguti (2) réduit au tiers, par évaporation, 300 centimètres cubes d'urine additionnés de 10 centimètres cubes d'acide sulfurique, filtre, précipite par la baryte, filtre encore, neutralise le liquide par l'acide chlorhydrique, enfin évapore à sirop. L'extrait est mis en digestion, dans un vase de 100 centimètres cubes, avec de l'alcool à 95° ; on prélève 80 centimètres cubes de liquide limpide qu'on additionne d'un peu d'acétate de soude et de 20 gouttes de solution alcoolique saturée de chlorure de zinc ; le précipité de créatinine + chlorure de zinc, recueilli après 48 heures est lavé à l'alcool, séché et posé ; le résultat est multiplié par $\frac{1}{10}$.

Si l'urine contenait de l'albumine, on l'éliminerait au préalable par la coction ; si elle était sucrée, on se débarrasserait de la glucose par la fermentation au contact de levure de bière pure (Gaethgens) (3).

3° *Synthèse.* — Horbaczewski a réalisé le synthèse de la créatinine en chauffant ensemble le carbonate de guanidine et la sarcosine :

$$\underset{\text{Guanidine.}}{CH^5Az^3} + \underset{\text{Sarcosine.}}{C^3H^7AzO^2} = \underset{\text{Créatinine.}}{C^4H^7Az^3O} + H^2O + AzH^3$$

Propriétés de la créatinine. — La créatinine cristallise en prismes brillants, incolores et anhydres, et quelquefois en forme de pierre à aiguiser à saveur amère. Elle se dissout dans 11,5 parties d'eau froide, dans 100 parties d'alcool absolu froid, est beaucoup plus soluble dans ces dissolvants à chaud et presque insoluble dans l'éther. Pure, elle donne des solutions neutres ou très faiblement alcalines (Salkowski) (4) ; quand elle bleuit fortement le tournesol, elle laisse des

(1) Maly, *Jahr. f. Thierch.*, t. I, p. 43, 1871.
(2) Ken Taniguti, *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 197, 1890.
(3) Gaethgens, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 100.
(4) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 133, t. XII, p. 211.

cendres fortement alcalines. Elle déplace cependant l'ammoniaque de ses sels, mais n'exige, pour être saturée, qu'une quantité insignifiante d'acide sulfurique.

La créatinine se combine avec les acides et forme des sels ; ceux des acides minéraux usuels sont bien cristallisés et facilement solubles ; leur réaction est acide au tournesol et à l'acide rosolique (Salkowski). Le sulfate de créatinine $(C^4H^7Az^3O)^2.SO^4H^2$ cristallise en tables quadratiques, transparentes, groupées en étoiles, le chlorhydrate $C^4H^7Az^3O.HCl$ en prismes ou en larges lames transparentes. La solution alcoolique de ce dernier, traitée par les chlorures d'or ou de platine, donne naissance à des combinaisons cristallines solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, de la forme $(C^4H^7Az^3O)^2,2HCl.PtCl^4$, et $C^4H^7Az^3O.HCl.AuCl^3$, qui sont de véritables chlorures doubles.

La créatinine est précipitée de ses solutions par les acides phosphomolybdique, phosphotungstique et picrique; dans l'urine, ce dernier réactif donne une combinaison insoluble de picrate double de potassium et de créatinine $C^4H^7Az^3O.C^6H^2(AzO^2)^3OH.C^6H^2(AzO^2)^3OK$ (Jaffé) (1).

La créatinine en solution alcaline se transforme, lentement à froid, rapidement à chaud, en créatine (Liebig, Dessaignes). Cette hydratation s'effectue même déjà au bout d'un mois au simple contact de l'eau distillée ou par l'ébullition prolongée de la solution aqueuse (Dessaignes).

La baryte dédouble la créatinine, à 100°, en ammoniaque et *méthylhydantoïne :*

$$\begin{matrix} CH^2 - (CH^3)Az \\ | \\ CO - AzH - \end{matrix} \Big\rangle C.AzH + H^2O = \begin{matrix} CH^2 - (CH^3)Az \\ | \\ CO - AzH \end{matrix} \Big\rangle CO + AzH^3$$

Créatinine. Méthylhydantoïne.

La formation de la créatinine par déshydratation de la créatine sous l'influence des acides chauds et la production de méthylhydantoïne par la baryte à 100°, avec dégagement d'ammoniaque, établissent entre ces trois corps des relations étroites que les formules suivantes mettent en relief:

$$\begin{matrix} CH^2 - Az(CH^3) \\ | \quad\quad | \\ | \quad C{:}AzH \\ | \quad\quad | \\ CO.OH \quad AzH^2 \end{matrix} - H^2O = \begin{matrix} CH^2 - Az(CH^3) \\ | \quad\quad | \\ | \quad C{:}AzH \\ | \quad\quad | \\ CO - AzH \end{matrix} \qquad \begin{matrix} CH^2 - Az(CH^3) \\ | \quad\quad | \\ | \quad CO \\ | \quad\quad | \\ CO - AzH \end{matrix}$$

Créatine. Créatinine. Méthylhydantoïne.

La solution aqueuse de créatinine, maintenue pendant deux heures à 180° dans un tube scellé, perd tout son azote, comme l'urée, à l'état de carbonate d'ammonium (Cazeneuve et Hogounenq) (2).

La créatinine est faiblement oxydée : 1° en milieu acide (sulfurique), par l'oxyde mercurique, le peroxyde de plomb, le permanganate de potassium, avec production d'acide oxalique et de *méthyluramine* (ou méthylguanidine) $C^2H^7Az^3$ (Dessaignes) ;

(1) Jaffé, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. X, p. 398, 1886.
(2) Cazeneuve et Hugounenq, *Bull. de la Soc. chim.*, (2), t. XLVIII, p. 85, 1887.

2° En milieu ammoniacal, par l'oxyde cuivrique, avec formation d'acide oxalique et, probablement encore, de méthylguanidine ;

3° Par l'ébullition prolongée avec la solution cupro-potassique qui se décolore sans que, cependant, l'oxyde cuivreux se sépare ; celui-ci est maintenu en dissolution par l'ammoniaque produite (dont une partie se dégage pendant l'ébullition), mais se sépare quand on sature le liquide par le carbonate de soude (Maschke) (1).

Elle ne colore pas en bleu indigo la solution alcaline d'acide orthonitrophénylpropiolique (Heckenhayn) (2), comme le fait la glucose.

L'hypobromite de soude dégage, à froid, 37,4 p. 100 de son azote à l'état gazeux (Falck) (3).

La créatinine forme, avec les sels, des métaux lourds, des combinaisons cristallines analogues à celles que donne l'urée dans les mêmes conditions. Avec le chlorure mercurique, elle donne un précipité caséeux qui cristallise en fines aiguilles incolores (Liebig); ce précipité est encore appréciable avec une dilution de la solution de créatinine à 1/2000 (Hofmeister). La solution étendue de créatinine, additionnée d'acétate de soude, puis traitée par le sublimé, donne, après quelque temps, un précipité cristallisé en aiguilles brillantes et transparentes, soluble dans l'acide chlorhydrique, insoluble dans l'acide acétique, et décomposé après dessiccation à 100°, répondant à la formule $4(C^4H^7Az^3O.HCl,HgO).3HgCl^2$ (Johnson).

On connaît également la combinaison de créatinine et nitrate mercurique $(C^4H^7Az^3O)^2(AzO^3)^2Hg.HgO$ (Neubauer); mais la plus intéressante est la suivante :

Créatinine + chlorure de zinc $(C^4H^7Az^3O)^2.ZnCl^2$. — Cette combinaison prend naissance sous la forme d'un précipité cristallin quand on traite une solution de créatinine par une solution concentrée et bien neutre de chlorure de zinc. Après un temps suffisant, le précipité devient grenu et cristallin ; au microscope, on voit de fines aiguilles groupées en rosettes. La combinaison « *chlorure de zinc + créatinine* » est difficilement soluble dans l'eau froide, facilement dans l'eau chaude, presque insoluble dans l'alcool, soluble dans les acides minéraux et les hydrates alcalins, complètement insoluble dans un excès de chlorure de zinc. Elle contient 62,44 p. 100 de son poids de créatinine.

La solution chlorhydrique renferme un *chlorure double de zinc et de créatinine* $(C^4H^7Az^3O.HCl)^2.ZnCl^2$ qui cristallise quand on évapore le liquide à consistance sirupeuse. Traitée par l'acétate de soude en excès, elle laisse déposer de nouveau la combinaison « *créatinine + chlorure de zinc* » insoluble dans l'acide acétique.

Suivant Colasanti et Salkowski (4), la créatinine résiste à la fermentation ammoniacale de l'urine, tandis que Halenke (5) a prétendu qu'une notable partie disparaît sous l'action des microbes urophages.

(1) Maschke, *Zeitsch. f. anal. Chem.*, t. XVII, p. 134.
(2) Heckenhayn, *Ueber das Vorkommen reducirender Substanzen im Harn*, Erlangen, 1887.
(3) Falck, *Pflüger's Archiv*, t. XXVI, p. 406.
(4) Salkowski, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. XIII, p. 272, 1889.
(5) Halenke, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IV, p. 95, 1868.

D'après Stillingfleet Johnson (1), la créatinine de l'urine et celle que l'on obtient par déshydration de la créatinine du muscle ne seraient pas identiques et différeraient par la solubilité dans l'eau et l'alcool, ainsi que par la présence d'une molécule d'eau de cristallisation dans le chlorhydrate de créatinine artificielle, alors que le composé correspondant de la créatinine de l'urine est anhydre.

Réactions caractéristiques. — 1° La solution aqueuse, traitée par le chlorure de zinc concentré, donne un précipité cristallin formé de fines aiguilles groupées en étoiles très fournies et bien nettes au microscope; — 2° *R. de Jaffé* (2): La solution aqueuse de créatinine, traitée par un peu de solution picrique, puis par quelques gouttes de soude et de potasse étendue, se colore en rouge foncé et passe au jaune par l'addition d'un acide (sensibilité 1/5000); — 3° *R. de Weyl* (3): une solution de créatinine (l'urine directement), additionnée d'un peu de nitroprussiate de soude, puis de soude très diluée, prend une teinte rouge rubis, puis jaune; acidulée par l'acide acétique, puis chauffée, la solution devient verte, puis bleue, et il se forme un précipité de bleu de Prusse (Salkowski) (sensibilité 0,3/1000). Cette réaction peut servir à démontrer directement, dans l'urine, la transformation de la créatinine en créatine sous l'influence des alcalis; elle se produit aussi avec l'hydantoïne, la sulfhydantoïne et la méthylhydantoïne qui contiennent le groupe — CH^2 — CO — lié à 2 atomes d'azote (Guareschi); — 4° *R. de Thudichum* (4) : le chlorure ferrique très dilué colore la créatinine en rouge foncé; la coloration devient plus intense à chaud. Cette réaction, que donne aussi la combinaison « créatinine + chlorure de zinc », est commune aux acides amidés; — 5° *R. de Maschke* (5) : Dans une solution saturée de carbonate de soude, on introduit un peu de créatinine, puis quelques gouttes de liqueur cupro-potassique; il se produit déjà à froid, plus rapidement à 50-60°, un précipité floconneux, blanc, qui contient $(C^4H^7Az^3O)^2.Cu^2O$. La présence de la glucose donne encore plus de sensibilité à la réaction.

Présence de la créatinine dans l'organisme, origine, rôle physiologique

L'homme sain, soumis à un régime mixte, excrète de $0^{gr},6$ à $1^{gr},3$ de créatinine par 24 heures, avec un volume d'urine de 1.500 à 1.600 centimètres cubes (Neubauer) (6).

Hofmann (7) a trouvé, comme moyenne de 27 observations faites sur lui-même, $0^{gr},681$ (minimum $0^{gr},519$ et maximum $0^{gr},810$) et $0^{gr},96$ chez d'autres personnes. Chez la femme, on en retire un peu moins que chez l'homme : $0^{gr},65$ (moyenne de 7 déterminations). L'urine des vieillards en contient moitié moins que chez l'adulte, et l'urine des nourrissons n'en renferme pas.

(1) Stillingfleet Johnson, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XX, p. 68, 1890.
(2) Jaffé, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. X, p. 399, 1886.
(3) Weyl, *Ber. d. chem. Gesells.*, t. XI, p. 2175.
(4) Thudichum, *Annals of chem. médicine*, t. I, p. 168, 1879.
(5) Maschke, *Zeitsch. f. anal. Chem.*, t. XVII, p. 134.
(6) Neubauer, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CXIX, p. 27.
(7) Hofmann, *Virchov's Arch.*, 1869, t. XLVIII, p. 358.

Johnson (1) a obtenu les chiffres plus élevés de 1gr,7 à 2gr,1. La proportion de créatinine contenue dans l'urine dépend principalement de la désassimilation de la substance musculaire, et augmente dans l'alimentation carnée (bouillon de viande) en suite de laquelle Hirtz a pu évaluer à 99 grammes la somme des matières extractives éliminées dans les 24 heures, dans les maladies aiguës, les périodes d'excitation des affections mentales, dans le diabète surtout à forme azoturique où les matières extractives atteignent 74 grammes (Bouchard), etc.; elle diminue, au contraire, par l'insuffisance de l'alimentation (0gr,14 dans la diète), dans le repos, les cachexies, la néphrite, dans la convalescence des maladies aiguës (Grocco) (2).

On a constaté la présence de la créatinine dans diverses sécrétions animales, notamment dans le liquide amniotique, ainsi que dans les muscles, le sang; mais peut-être provenait-elle d'une transformation de la créatine. Elle existe également dans les urines du cheval et du veau (Socoloff), de la vache (Dessaignes), du chien (Liebig), du porc (Pécile) et du cobaye (Kœhler), mais pas du tout dans l'excrétion des oiseaux (Meissner).

Le travail musculaire est la principale source de la créatine, et, par suite, de la créatinine. Pendant une marche forcée, l'urine de soldats contenait, pour une période de 12 heures, 0gr,74 de créatinine, tandis que, pendant 12 heures de repos, le chiffre baissait à 0gr,50, 0gr,58 (Mosso).

Moitessier (3) a constaté sur lui-même une augmentation de la créatinine, d'environ 1/8, après des marches normales de 15 à 40 kilomètres.

Il est incontestable, après ce que nous venons de dire, que la créatinine prend sa source dans la créatine du muscle qui en contient, en moyenne, de 2 à 4 p. 1 000. Cette créatine passe dans le sang qui l'entraîne jusqu'au rein, dans le parenchyme duquel elle se déshydrate (Voit) et se transforme en créatinine, qui est sa forme d'élimination naturelle. Cette explication est confirmée par l'accumulation de la créatine dans le sang, constatée par Cuffer (4) dans la dégénérescence avancée des reins correspondant à la période atrophique du mal de Bright.

La créatinine doit être envisagée comme un produit d'excrétion arrivé à une forme définitive; en effet, son ingestion n'augmente pas la proportion d'urée de l'urine, à la production de laquelle elle ne paraît donc pas concourir.

Variations pathologiques de la créatinine

Nos connaissances sont extrêmement restreintes sur les modifications qu'éprouve l'excrétion de la créatinine à l'état pathologique, ce que l'on doit attribuer aux difficultés de sa recherche quantitative. Munk a constaté une augmentation de la créatinine dans l'urine des maladies aiguës, comme la pneumonie, la fièvre typhoïde, la fièvre intermittente, une diminution dans la

(1) Johnson, *Chem. News*, t. LV, p. 304, 1887.
(2) Grocco, *Ann. di Ch. e di Farm.*, t. IV, p. 211.
(3) Moitessier, *C. R. Soc. de biol.*, t. XLIII, p. 573, 1891.
(4) Cuffer, *Thèse de Paris*, 1878.

convalescence; elle diminue aussi dans l'urémie (Reuling, Schottin) (2), dans les maladies accompagnées d'une nutrition incomplète, et dans la dégénérescence avancée des reins (Hofmann) (1) par suite de l'impossibilité, pour ces organes, de transformer la créatine contenue dans le sang (Voit). Senator a trouvé la créatinine considérablement augmentée dans le tétanos.

Xanthocréatinine (p. 482)

Cette base, découverte par Gautier dans le suc musculaire, avait été constatée par Monari (2) dans l'urine du chien et de l'homme après un violent travail musculaire, et dans l'urine du chien après injection de créatinine dans l'économie.

Elle a été trouvée en quantité considérable dans l'urine du lion, par Colasanti (3) qui admet que, chez son sujet, elle résulte de l'impossibilité que rencontre l'organisme à transformer en créatinine toute la créatine fournie par une alimentation carnée surabondante.

Stadthagen (4) a contesté l'existence de la xanthocréatinine comme espèce définie, et prétendu que celle que l'on a cru trouver dans l'urine, après le travail excessif du muscle, n'est que la créatinine impure.

ACIDE OXALURIQUE

$$C^3H^4Az^2O^4 = \begin{array}{l} CO.AzH.CO.AzH^2 \\ | \\ CO.OH \end{array}$$

L'acide oxalurique a été trouvé en quantité extrêmement faible dans l'urine normale, par Schunk (5), puis par Neubauer. Pour arriver à le caractériser, il faut mettre en œuvre un volume énorme de liquide, de 100 à 150 litres d'urine. Meissner a reconnu la présence, dans l'urine de chiens nourris avec des pommes de terre et des œufs, d'un acide très voisin de l'acide oxalurique, mais qui ne lui est pas identique.

Préparation. — 1° L'acide oxalurique prend naissance par l'hydratation de l'acide parabanique au contact soit de l'ammoniaque à l'ébullition, soit des acides à une température moyenne:

$$\underset{\text{Ac. parabanique.}}{\left.\begin{array}{l} CO - AzH \\ | \\ CO - AzH \end{array}\right\rangle CO} + H^2O = \underset{\text{Ac. oxalurique.}}{\begin{array}{l} CO - AzH.CO.AzH^2 \\ | \\ CO.OH \end{array}}$$

(1) Hoffmann, *Virchow's Archiv*, t. XLVIII.
(2) Monari, *Ber. d. ch. Ges.*, 20, ref. 225, et *Chem. Centralbl.* 1887, p. 340 et 1562.
(3) Colasanti, *Gazz. chim.*, t. XXI, 2° p. p. 188, 1891.
(4) Stadthagen, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XV, p. 390, 1889.
(5) Schottin, Ueber die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinine durch Harn und Transsudate, *Arch. d. Heilk.*, 1860.

2° *Extraction de l'urine* (1). — On filtre un volume considérable d'urine sur une quantité restreinte de noir animal, de façon que le liquide passe incolore. Le charbon, lavé à l'eau distillée jusqu'à élimination complète des chlorures et phosphates solubles, puis desséché à l'air, est épuisé par l'alcool. La solution alcoolique, fortement colorée, laisse, par la distillation, un résidu qu'on reprend par l'eau bouillante; la solution aqueuse évaporée donne un extrait sirupeux duquel se sépare, par un long repos au froid, l'oxalurate d'ammonium cristallisé. Pour abréger, on peut soumettre à la dialyse l'extrait sirupeux et faire cristalliser le liquide diffusé après concentration. Les cristaux sont égouttés, lavés à l'alcool absolu, redissous dans l'eau bouillante, et la solution digérée sur une très petite quantité de noir animal lavé ; on filtre, et le liquide incolore, concentré par évaporation, laisse cristalliser l'oxalurate pur par le refroidissement. L'acide chlorhydrique sépare l'acide oxalurique de la solution concentrée de son sel ammoniacal, sous la forme d'une poudre blanche cristalline.

Propriétés. — Poudre cristalline blanche, à saveur et réaction acide, très peu soluble dans l'eau, se combinant aux bases pour former des sels bien définis; monobasique.

Les oxalurates alcalins sont solubles dans l'eau, surtout à chaud, les autres sont ou très peu solubles ou insolubles. Le sel d'argent se sépare de la solution bouillante, en fines aiguilles soyeuses. L'oxalurate de plomb, préparé par double décomposition, se sépare lentement du liquide sous forme d'une poudre cristalline lourde, composée de beaux prismes quadratiques avec 6 faces terminales; les sels de calcium et de zinc ont également des formes cristallines nettes et caractéristiques.

L'acide oxalurique est décomposé par l'ébullition de sa solution aqueuse, surtout au contact des acides, en acide oxalique et urée :

$$\underset{\text{Ac. oxalurique.}}{C^3H^4Az^2O^4} + H^2O = \underset{\text{Urée.}}{CH^4Az^2O} + \underset{\text{Ac. oxalique.}}{C^2O^4H^2}$$

Traité par l'oxychlorure de phosphore à 200°, il régénère l'acide parabanique (Grimaux) :

$$\underset{\text{Ac. oxalurique.}}{C^3H^4Az^2O^4} = \underset{\text{Ac. parabanique.}}{C^3H^2Az^2O^3} + H^2O.$$

L'oxalurate d'éthyle, traité par l'ammoniaque, donne un précipité blanc, pulvérulent et insoluble d'*oxaluramide*, que Neubauer et Schunk auraient trouvée dans l'urine humaine :

$$\underset{\text{Oxalurate d'éthyle.}}{\begin{array}{l}CO - AzH.CO.AzH^2\\ |\\ COO.C^2H^5\end{array}} + AzH^3 = \underset{\text{Oxaluramide.}}{\begin{array}{l}CO - AzH.CO.AzH^2\\ |\\ CO.AzH^2\end{array}} + \underset{\text{Alcool.}}{C^2H^5.OH}$$

(1) Neubauer et Vogel, *Anal. de l'urine*, trad. franç., 1877, p. 46.

Origine, rôle physiologique de l'acide oxalurique. — Le tableau de la page 762 montre les relations qui existent entre cet acide et l'acide urique, avec l'alloxane et l'acide parabanique comme termes intermédiaires.

La très minime proportion sous laquelle il existe dans l'urine ne permet pas de lui attribuer un rôle bien important dans ce liquide d'excrétion; c'est un des nombreux produits intermédiaires entre l'acide urique et les produits ultimes et minéraux de la désassimilation des corps azotés complexes de l'organisme animal : l'ammoniaque, l'eau et l'acide carbonique, en lesquels il se résout par hydratation et oxydation simultanées.

ACIDES URAMIQUES

Ces acides se produisent synthétiquement dans l'économie animale après ingestion d'acides amidés, tels que le glycocolle, la leucine, la sarcosine, la taurine, la tyrosine, par union de l'un de ces acides avec les éléments de la carbimide COAzH, soit directement, soit avec élimination d'eau (E. Salkowski). Le résidu COAzH ne diffère de l'urée que par AzH^3 et peut avoir la même origine qu'elle, c'est-à-dire dériver de l'acide carbonique et de l'ammoniaque.

Voici, d'ailleurs, les formules qui rendent compte de la production théorique de ceux de ces acides uramiques que l'on a pu retirer de l'urine, après absorption des composés amidés correspondants :

$$\underset{\text{Sarcosine.}}{C^3H^7AzO^2} + COAH = \underset{\text{Ac. sarcosine-carbamique.}}{C^4H^8Az^2O^3}$$

$$\underset{\text{Taurine.}}{C^2H^7AzSO^3} + COAzH = \underset{\text{Ac. taurocarbamique.}}{C^3H^8Az^2SO^4}$$

$$\underset{\text{Ac. amidobenzoïque.}}{C^7H^7AzO^2} + COAzH = \underset{\text{Ac. uramidobenzoïque.}}{C^8H^8Az^2O^3}$$

$$\underset{\text{Tyrosine.}}{C^9H^{11}AzO^2} + COAzH = \underset{\text{Ac. tyrosine-hydantoïnique.}}{C^{10}H^{10}Az^2O^3} + H^2O$$

De tous les acides uramiques, le plus important est l'*acide taurocarbamique* qui doit se trouver d'une manière continue dans l'urine, par suite de la production incessante et de l'absorption, dans l'intestin, de son générateur, la taurine.

ACIDE TAUROCARBAMIQUE

$$C^3H^8Az^2SO^4 = \begin{array}{l} CH^2 - AzH - CO.AzH^2 \\ | \\ CH^2 - SO^2.OH \end{array}$$

L'acide taurocarbamique a été découvert par Salkowski (1), qui l'a préparé

(1) Salkowski, *Deutsch. chem. Gesellsch.*, t. VI, p. 774, et *Bull. de la Soc. chim.* 1873, t. XX, p. 447.

synthétiquement au moyen de la taurine et de l'urée; il prend naissance dans l'organisme quand on ingère de la taurine, et s'élimine par les urines. La taurine étant un produit constant du dédoublement des sels biliaires dans la digestion intestinale, est résorbée en proportion variable et, par le sang, transportée jusqu'aux reins, par lesquels elle est éliminée sans doute encore sous la forme d'acide taurocarbamique; il en résulte que ce dernier constituerait, dans le soufre neutre de Salkowski, la partie que Lépine et Guérin ont qualifiée de *soufre difficilement oxydable*.

Propriétés. — Corps solide, incolore et inodore, cristallisé en tables quadrangulaires brillantes, un peu hygroscopique, soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Monobasique, il forme des sels bien cristallisés et définis.

Chauffé à 130° avec de l'eau de baryte, il se dédouble en taurine, acide carbonique et ammoniaque :

$$\underset{\text{Ac. taurocarbamique.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH.CO.AzH^2 \\ | \\ CH^2.SO^3H \end{array}} + H^2O = \underset{\text{Taurine.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH^2 \\ | \\ CH^2.SO^3H \end{array}} + CO^2 + AzH^3.$$

Synthèse de l'acide taurocarbamique. — 1° On l'obtient en fondant ensemble la taurine et l'urée :

$$\underset{\text{Taurine.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH^2 \\ | \\ CH^2.SO^3H \end{array}} + \underset{\text{Urée.}}{CO\begin{array}{l} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{array}} = \underset{\text{Ac. taurocarbamique.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH.CO.AzH^2 \\ | \\ CH^2.SO^3H \end{array}} + AzH^3$$

C'est donc un acide uramique.

2° Il prend également naissance par l'action réciproque, à la température ordinaire, de la taurine et du cyanate de potassium, dont le mélange attire l'humidité et se transforme en quelques jours en une masse radiée de taurocarbamate de potassium :

$$\underset{\text{Taurine.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH^2H \\ | \\ CH^2.SO^3 \end{array}} + \underset{\text{Cyanate potass.}}{OCAzK} = \underset{\text{Taurocarbamate de pot.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH.CO.AzH^2 \\ | \\ CH^2.SO^3K \end{array}}$$

Le sel potassique, dissous dans l'eau, est décomposé par une quantité équivalente d'acide sulfurique, en présence de l'alcool en excès; la solution alcoolique, filtrée et évaporée, laisse cristalliser l'acide taurocarbamique.

Extraction de l'urine. — On opère sur un volume considérable d'urine, 100 à 200 litres, qu'on précipite par le sous-acétate de plomb; le filtratum, privé de l'excès de plomb par l'acide sulfhydrique, est neutralisé par le carbonate de soude, puis concentré par évaporation au bain-marie, et l'extrait sirupeux est précipité par l'alcool. Le précipité, redissous dans l'eau, est encore précipité par l'alcool;

et, après plusieurs redissolutions aqueuses et précipitations alcooliques, on obtient un précipité dont la solution aqueuse est décolorée par le noir animal, et une dernière fois précipitée par l'alcool. Le dernier précipité renferme les sels sodique ou potassique de l'acide taurocarbamique qu'on lui enlève par agitation de sa solution aqueuse avec de l'alcool contenant de l'acide sulfurique. La solution alcoolique est concentrée dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse, traitée par la baryte pour précipiter l'excès d'acide minéral, par le carbonate d'argent qui s'empare de l'acide chlorhydrique, enfin par l'hydrogène sulfuré qui élimine l'argent dissous; la solution finale, concentrée, laisse cristalliser l'acide taurocarbamique qu'on purifie par des cristallisations répétées.

Origine, rôle physiologique. — Nous avons dit que cet acide se forme dans l'économie aux dépens de la taurine de la bile résorbée dans l'intestin; son élimination par les urines en fait un simple produit de déchet.

CHAPITRE IV

ACIDES AMIDÉS

Les acides amidés contenus dans l'urine sont au nombre de trois: la leucine, la tyrosine, et la cystine. L'étude des deux premiers composés est difficilement séparable.

LEUCINE

$$C^6H^{13}AzO^2 = C^4H^9.CH(AzH^2).COOH.$$

On admet généralement que l'urine normale ne contient ni leucine, ni tyrosine (Thomas); seul, Pouchet (1) dit en avoir constaté la présence, mais en quantité extrêmement faible. L'excrétion des deux corps est manifeste, et, par suite, plus considérable, dans l'atrophie jaune aiguë du foie, l'empoisonnement par le phosphore, le typhus et la variole graves. D'une façon générale, l'augmentation de l'excrétion est notable dans les affections qui intéressent le foie et les canaux biliaires, ainsi que dans quelques maladies de l'intestin.

On a constaté la présence de la leucine dans l'urine albumineuse; mais s'y trouvait-elle au moment de l'émission, ou provenait-elle déjà d'un dédoublement de l'albumine sous l'influence des microbes de la putréfaction?

Recherche dans l'urine. — La leucine n'existe presque jamais dans l'urine qu'en solution; ce n'est qu'exceptionnellement qu'on la trouve cristallisée en petites aiguilles dans les sédiments. On la recherche en partant de l'urine fraîche, en même temps que la tyrosine, par le procédé suivant:

(1) Pouchet, *Contribution à l'étude des matières extractives de l'urine*, thèse inaug. Paris, 1880, p. 10 et 38.

L'urine acidulée est épuisée par l'éther alcoolique qui enlève à la fois les acides oxygénés aromatiques et beaucoup d'urée (Schotten), débarrassée des véhicules volatils entrés en solution, et précipitée par le sous-acétate de plomb ; le filtratum, débarrassé de l'excès de plomb par l'acide sulfhydrique, est concentré par évaporation, et l'extrait épuisé par de petites quantités d'alcool à 95° pour enlever l'urée ; le résidu insoluble est dissous à chaud dans l'alcool dilué ammoniacal, et la solution filtrée, concentrée par évaporation, est abandonnée à la cristallisation. Le dépôt cristallin, examiné au microscope, montre des étoiles formées de fines aiguilles brillantes groupées en houppes et constituées par la tyrosine, mélangées à une proportion des plus variables de sphères striées concentriquement de leucine. On sépare les deux corps au moyen de l'alcool qui dissout plus facilement la leucine que la tyrosine, et on les purifie tous deux par cristallisation dans l'alcool ammoniacal.

Réactions caractéristiques de la leucine : — 1° forme cristalline en lamelles larges et minces superposées, quelquefois en fines aiguilles groupées en masses radiées (leucine impure); — 2° elle se volatilise sans fondre à 170°, et se condense dans les parties froides du tube en une masse blanche, floconneuse, en même temps qu'il se dégage une odeur caractéristique d'amylamine ; — 3° humectée d'acide azotique et évaporée sur une lame de platine, la leucine laisse un résidu incolore presque invisible qui, additionné de quelques gouttes de soude caustique, puis chauffé à nouveau, se colore en jaune plus ou moins brun et se rassemble en une gouttelette huileuse qui roule sur le platine en présentant le phénomène de Boutigny; cette réaction caractéristique réussit bien, même avec la leucine impure (Scherer).

TYROSINE

$$C^9H^{11}AzO^3 = C^6H^4OH.CH^2.CH(AzH^2).COOH.$$

La tyrosine accompagnerait la leucine dans l'urine normale, d'après G. Pouchet, mais ne s'y trouverait qu'en très minime proportion. Sa présence a été nettement constatée dans l'atrophie jaune aiguë du foie, dans l'intoxication phosphorée aiguë, dans le typhus grave et la variole. Elle augmente notablement dans les maladies du foie, des voies biliaires, et dans certaines affections intestinales (Pouchet). Blendermann a pu retirer $1^{gr},7$ de tyrosine de 1.120 centimètres cubes d'urine, dans un cas d'atrophie aiguë du foie.

Extraction de l'urine. — La tyrosine doit à sa solubilité très faible (1.900 à 2.000 p. d'eau, à 20°) de se trouver dans l'urine pour la plus grande partie à l'état sédimentaire ; il y a donc lieu de la caractériser sous ses deux états possibles, cristallisée ou en dissolution.

Si l'on constate la présence, dans le sédiment urinaire, de houppes soyeuses

et incolores résultant de l'agglomération des fines aiguilles de la tyrosine, caractère à lui seul insuffisant, on recueille ce dépôt, le lave à l'eau froide et le traite par l'ammoniaque un peu carbonatée ; la solution ammoniacale, filtrée, laisse cristalliser la tyrosine par évaporation.

La partie tenue en dissolution par le liquide urinaire en est extraite par le procédé précédemment décrit à propos de la leucine.

Réactions caractéristiques de la tyrosine. — Outre sa forme cristalline, la tyrosine possède, comme caractères analytiques spéciaux, les réactions de Hoffmann et de Piria.

1° La solution aqueuse chaude de tyrosine, additionnée d'azotate mercurique neutre et d'un peu de nitrite de potassium, se colore en rouge foncé et donne un abondant précipité rouge (Hoffmann) ;

2° Chauffée avec quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, la tyrosine donne une solution un peu rosée d'*acide tyrosin-sulfurique* qu'on sature par le carbonate de baryte ; le liquide neutre filtré est incolore et contient le sel barytique de l'acide sulfoconjugué de la tyrosine, lequel donne, à froid, au contact d'un sel de fer, une coloration violette que l'on pourrait confondre avec celle du salicylate ferrique (Piria).

Présence de la leucine et de la tyrosine dans l'organisme

A l'état normal, ces deux corps font partie des produits de désassimilation des organes glandulaires.

La leucine a été trouvée dans la rate, le foie, les glandes lymphatiques, le pancréas (Radziejewsky), le thymus (Gorup Besanez), les glandes à mucus (Stœdeler), les glandes salivaires, les reins, les capsules surrénales, le corps thyroïde, le cerveau, le produit sébacé qui s'accumule sous les ongles des pieds. Absente du sang normal et du suc musculaire normal, elle apparaît à l'état pathologique dans le sang des leucémiques, le sang, la salive et l'urine des affections du foie (cirrhose, atrophie aiguë), du typhus et de la variole, dans les déjections alvines des typhiques, dans le pus (Bœdeker), dans les muscles des chiens urémiques (Oppler), dans les squames de l'ichtyose ; on l'a rencontrée aussi dans le règne végétal, dans le suc frais des germes de vesces (Cossa et Gorup Besanez).

La tyrosine se trouve dans la rate, le foie, le pancréas ; c'est un produit constant de la digestion pancréatique des matières protéiques, qui en donne de grandes proportions dans les premières heures, tandis qu'elle disparaît après 24 heures. A l'état pathologique, on trouve la tyrosine, toujours accompagnée de leucine (l'inverse n'est pas vrai), dans le sang, la bile et l'urine des affections du foie (cirrhose, atrophie aiguë), du typhus, dans les produits d'expectoration du croup (Friedreich), dans ceux de desquamation de la pellagre (Schmetzer), dans les divers tissus et organes des leucémiques.

Origine, mode de formation, rôle physiologique

La leucine et la tyrosine dérivent toutes deux des matières albuminoïdes dont elles sont des produits de décomposition, aussi bien dans l'organisme animal ou végétal que dans les réactions du laboratoire (ébullition prolongée avec l'acide sulfurique ou fusion potassique) ou que dans les décompositions putrides (vieux fromage pourri, aposépédine du gras de cadavre).

La leucine ne doit plus être envisagée, ainsi que le prétendaient Virchov et Lehmann, comme résultant de la décomposition des matières albuminoïdes sous l'influence des réactifs chimiques mis en œuvre par les procédés de l'analyse immédiate, mais comme un produit de l'activité cellulaire. Comment expliquer, en effet, qu'on ne la rencontre pas dans le sang et le suc musculaire normaux, tandis que la glande salivaire du même individu peut donner jusqu'à 7,37 de leucine p. 100 de matière première desséchée (Scherer)? Pourquoi apparaîtrait-elle dans l'urine pathologique dans les circonstances précédemment indiquées?

La formation de la leucine dans l'intimité des organes glandulaires (pancréas absolument frais) résulte de l'activité cellulaire si intense dans les diverses glandes, mais par un processus encore indéterminé dans son essence, analogue cependant aux fermentations qui lui donnent naissance dans la digestion pancréatique et dans la fermentation putride des matières albuminoïdes.

La leucine paraît devoir être considérée comme un terme intermédiaire entre les substances protéiques et l'urée, dont le siège de production principal est le foie (Schrœder). En effet, l'intensité de la formation de la leucine dans le foie est démontrée par son apparition en proportion notable dans l'urine des affections qui atteignent la cellule hépatique et lui enlèvent son activité physiologique à l'égard de cette leucine; d'autre part, dans ces maladies graves du foie, en même temps que la leucine passe dans les urines consécutivement à la profonde perturbation apportée à la fonction spéciale de la glande hépatique, on observe une diminution notable de l'urée pouvant aller jusqu'à sa disparition complète; enfin les expériences de Schultzen et de Nencki (1) viennent parler en faveur de cette théorie, en montrant que, à la suite de l'ingestion du glycocolle et de la leucine, il se produit une augmentation à peu près correspondante de l'excrétion de l'urée, les corps ingérés ne se retrouvant pas dans les excréments. De tout cela il résulte que l'on doit considérer la leucine, produit de dédoublement des albuminoïdes, comme un terme intermédiaire vers l'urée, le siège principal de sa tranformation ultime étant le foie. On doit observer cependant que l'on n'a pu encore obtenir de l'urée, au laboratoire, en partant de la leucine.

La tyrosine est également un produit certain de la décomposition des matières protéiques, lequel prend naissance peut-être dans des conditions parti-

(1) Schultzen et Nencki, *Zeitsch. f. Biol.*, t. VIII, p. 124, 1872.

culières encore mal définies, et paraît arrivé à un degré relatif de stabilité dans l'organisme ; car, à la différence du glycocolle et de la leucine, elle passe en nature dans les urines après son ingestion et ne paraît en rien contribuer à la formation de l'urée dont elle ne fait pas monter l'excrétion (Küssner) (1). Brieger (2) a vu, cependant, l'ingestion de tyrosine suivie d'une augmentation notable du phénol et des sulfoconjugués dans l'urine, d'où il conclut qu'elle est brûlée en grande partie dans l'organisme. En opérant sur lui-même, Baas (3) a constaté que l'ingestion de 3 à 13 grammes de tyrosine n'avait pas d'influence sur l'excrétion de l'acide hippurique, du soufre et des oxyacides, et il n'observa pas toujours dans l'intestin la fermentation putride qui a comme conséquence une augmentation des phénols, du crésol et des oxyacides dans les urines.

Ajoutons encore que l'injection de la leucine, de la tyrosine (de la xanthine et de l'hypoxanthine, ainsi que de la créatine et de la créatinine) chez les cobayes, détermine la mort en quelques jours; à l'autopsie, on trouve la substance des reins, surtout l'épithélium des tubes contournés, atteinte des lésions de la néphrite parenchymateuse, preuve de son irritation par ces produits de décomposition des matières albuminoïdes, quand ils se trouvent en quantité exagérée dans le sang (Gaucher) (4).

Apparition dans les urines, signification pathologique

On peut admettre que, à l'état normal, l'urine est exempte de leucine et de tyrosine en quantité appréciable ; on a d'abord rattaché leur apparition à des phénomènes de putréfaction du liquide urinaire, jusqu'à ce que Frerichs (1854) soit venu observer, dans un cas d'atrophie jaune aiguë du foie, une forte proportion de leucine coïncidant avec une disparition complète de l'urée, observation confirmée ultérieurement par O. Wyss (1864) qui, dans un nouveau cas, trouva beaucoup de tyrosine et pas d'urée. Ces deux corps augmentent dans les affections du foie, notamment la cirrhose et l'atrophie aiguë, dans l'intoxication par le phosphore, dans diverses maladies infectieuses, particulièrement la variole et le typhus, et surtout dans la période adynamique des fièvres typhoïdes graves.

Dans les cas d'affection hépatique, l'augmentation de la leucine et de la tyrosine est accompagnée d'ordinaire d'une diminution et même d'une disparition complète de l'urée dont nous avons donné la raison physiologique. Cependant on a vu l'urée persister en quantité normale, et Frœnkel (5) a pu doser 22gr,30 d'urée dans l'urine du dernier jour avant la mort d'un individu intoxiqué par le phosphore et atteint d'une atrophie aiguë du foie ; dans ces conditions, il semblerait que la leucine, au lieu de donner de l'urée, servirait à une synthèse des matières albuminoïdes, hypothèse bien hasardée et qui vient compliquer singulièrement les conséquences possibles de l'affection hépatique (Thomas).

(1) Küssner, Zur Lehre von den Vorstufen des Harnstoffs, *Dissert. Kœnigsberg*, 1874.
(2) Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 256, 1878-79.
(3) Baas, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 485, 1888.
(4) Gaucher, *Revue de médecine*, Nov. 1888.
(5) Frœnkel, *Berl. klin. Wochensch.*, 1878, p. 265.

On a voulu voir, dans la présence de ces deux corps dans l'urine, un signe caractéristique de l'atrophie aiguë du foie et de l'intoxication phosphorée ; mais l'une ou l'autre peut faire défaut ; ainsi, tandis que Riess (1) constatait l'absence de la tyrosine dans 29 cas d'empoisonnement par le phosphore sur 36, Irsai (2) trouva beaucoup de tyrosine et pas de leucine dans un autre cas d'empoisonnement aigu avec urine ictérique et albumineuse.

D'après Ossikowsky (3), l'apparition de la leucine et de la tyrosine dans les urines de l'atrophie aiguë du foie n'est pas due à l'atrophie même de la glande ; car elles se montrent dans le stade préliminaire d'hypertrophie ; c'est d'ordinaire au 6e jour que leur proportion atteint son maximum, et l'excrétion persiste trois jours ; puis, au 9e jour, la leucine disparaît, et il ne reste plus que la tyrosine presque insoluble qui disparaît à son tour au 14e ou au 15e jour.

Voici le résumé des recherches faites sur les deux corps, dans les urines de diverses autres affections, avec les résultats correspondants obtenus : — leucine et tyrosine dans une dégénérescence adénoïde du foie (Griesinger) ; — leucine chez un épileptique atteint d'une fracture du crâne avec commotion cérébrale (Valentiner) ; — leucine très abondante, et cristallisée en partie, dans un cas de leucémie intense avec augmentation considérable du volume des glandes lymphatiques desquelles elle provient ; car l'auteur n'a pas trouvé de leucine ni de tyrosine dans des cas graves de leucémie purement splénique (Prus) (4) ; — leucine et tyrosine dans le typhus grave et la variole (Frerichs et Stœdeler, Lehmann, Griesinger, Touchet, Wassiljew), ce que contestent, d'ailleurs, Hoppe et Folwarczny ; — leucine et margarine dans un cas de rage humaine (Robin) (5). — Enfin Anderson (6) a trouvé la leucine et la tyrosine dans l'urine des maladies les plus différentes, telles que cirrhose, ictère, rhumatisme aigu avec pneumonie, affections cardiaques, phtysie, hémiplégie, etc. ; aussi incline-t-il à les considérer comme apparaissant d'une façon presque constante, mais en très faible quantité, dans les états pathologiques divers, d'où une nouvelle raison contre la valeur de leur signification diagnostique dans les affections du foie.

CYSTINE

$$\left(C^3H^6AzSO^2\right)^2 = \left(\begin{matrix} H^2Az \\ -S \end{matrix}\right\rangle C \left\langle\begin{matrix} CH^3 \\ COOH \end{matrix}\right)^2$$

La formule de constitution de la cystine, acide α-amidothiolactique, proposée

(1) Riess, *Realencyclop.*, t. II, Aufl.
(2) Irsad, *Maly's Jahresb.* t. XIV, p. 451, 1884.
(3) Ossikowski, *Wien. med. Wochensch.*, 1881, p. 33, 34.
(4) Prus, *Maly's Jahresber.*, t. XVII, p. 435, 1887.
(5) Robin, *Gaz. des hôpit.*, 1878, n° 76.
(6) Anderson, *Brit. med. Journ.*, 4 sept. 1880.

d'abord par Thaulow (1), n'a été établie définitivement qu'en 1884, par E. Külz (2). Ce composé n'existe qu'à l'état de traces dans l'urine normale (0gr,1 au litre), et s'en sépare avec la plus grande facilité, quand sa proportion augmente, sous la forme de cristaux tabulaires incolores; on la retrouve dans certains calculs et sédiments urinaires, dans lesquels Wollaston l'a d'ailleurs découverte, en 1810, et son élimination en proportion anormale constitue la *cystinurie*. L'urine de l'homme et du chien peut encore renfermer un corps très voisin de la cystine et dont l'existence a été signalée par Goldmann et Baumann (3).

Propriétés de la cystine. — Elle cristallise en lamelles ou tables hexagonales incolores et inodores dont deux côtés parallèles sont quelquefois plus longs ou plus courts que les quatre autres, insolubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, l'acide acétique et l'acide tartrique, solubles dans les acides minéraux et l'acide oxalique, ainsi que dans les alcalis, l'ammoniaque et les carbonates alcalins, mais non dans le bicarbonate ammonique. Elle forme, avec les acides, des sels cristallisables en aiguilles.

Les solutions de cystine devient fortement la lumière polarisée à gauche, un peu moins pour la solution ammoniacale que pour la solution chlorhydrique :

$\alpha_{(J)} = -142^\circ$ pour la solution ammoniacale à 1 p. 100 (Külz),

$\alpha_{(D)} \begin{cases} = -205^\circ,9 \text{ pour la sol. chlorhydriq. forte à 2,1 p. 100 (Mauthner),} \\ = -214^\circ \text{ pour la sol. chlorhydr. faible à 2,1 p. 100 (Baumann).} \end{cases}$

Sous l'influence de la chaleur sèche, elle ne fond pas, mais brûle avec une flamme vert bleuâtre et dégagement d'une odeur fétide, un peu cyanée.

Chauffée avec de l'eau sous pression, elle se décompose, à 140°, en hydrogène sulfuré, acide carbonique, ammoniaque, un acide sulfuré et un corps à odeur de mercaptan.

Les alcalis, à chaud, la décomposent encore en sulfure alcalin, ammoniaque et en un gaz combustible avec flamme bleue et dégagement d'acide sulfureux.

Le mélange de zinc et d'acide chlorhydrique en dégage, à froid, de l'acide sulfhydrique en faible quantité, et transforme la cystine en CYSTÉINE qui n'en diffère que par fixation de H^2 et dédoublement consécutif de la molécule primitive (Baumann) (4) :

$$\left(\begin{matrix} H^2Az \\ -S \end{matrix} > C < \begin{matrix} CH^3 \\ COOH \end{matrix} \right)^2 + H^2 = 2 \left(\begin{matrix} H^2Az \\ HS \end{matrix} > C < \begin{matrix} CH^3 \\ COOH \end{matrix} \right)^2$$

Cystine. Cystéine.

La cystéine est un mercaptan à fonction fortement basique qui se trouve dans le liquide précédent sous la forme de chlorhydrate; pour l'isoler, on neutralise

(1) Thaulow, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. XXVII, p. 197.
(2) E. Külz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 1, 1884.
(3) Goldmann et Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 254, 1888.
(4) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 299, 1884.

par l'ammoniaque la solution alcoolique de ce chlorhydrate ; elle se précipite en cristaux granuleux très fins.

Chauffée avec de l'acide azotique, la cystine se dissout en se décomposant et laisse, par évaporation, un résidu rouge brun qui ne donne pas la réaction de la murexide avec l'ammoniaque.

Le mélange d'une solution sodique de cystine et de chlorure de benzoyle détermine la formation de BENZOYLCYSTINE $C^6H^{10}Az^2S^2O^4(C^5H^5O)^2$, combinaison analogue à l'acide hippurique ou benzoylglycocolle, dont le sel sodique se sépare sous l'aspect d'un volumineux précipité formé de lamelles nacrées; en effet, il est très soluble dans l'eau, mais insoluble dans les lessives alcalines (Goldmann et Baumann) (1).

De même, la cystine s'unit à l'acide isocyanique COAzH pour former un acide uramique $\begin{matrix} AzH^2.CO.AzH \\ -S \end{matrix} > C < \begin{matrix} CH^3 \\ COOH \end{matrix}$ que l'eau décompose facilement et transforme dans l'hydantoïne correspondante (Brenzinger) (2).

Cystéine. — La cystéine $C^3H^7AzSO^2 = \begin{matrix} H^2Az \\ HS \end{matrix} > C < \begin{matrix} CH^3 \\ COOH \end{matrix}$ doit, au radical HS — qu'elle renferme, les propriétés d'un mercaptan ; c'est, en outre, une base forte, cristallisable en grains fins, soluble dans l'eau, l'ammoniaque, l'acide acétique et les acides minéraux, insoluble dans l'alcool. Elle n'est stable qu'à l'état sec ou en solution acide ; au contact de l'air, elle s'oxyde et repasse à l'état de cystine, lentement en solution aqueuse, rapidement en solution alcaline ; il en est de même en solution acide, après l'addition d'un agent d'oxydation faible.

La solution chlorhydrique de cystéine, traitée par le chlorure mercurique, donne un précipité difficilement cristallisable et répondant à la composition $C^6H^{14}Az^2O^4S^2.Hg^3Cl^6$, dont on peut mettre à profit la formation pour doser la cystine dans les calculs urinaires, les matières étrangères, telles que phosphates terreux, restant en solution dans le liquide acide. Pour éviter l'excès nuisible du sublimé, on l'ajoute peu à peu jusqu'à trouble persistant, et, pour arriver à précipitation complète, on ajoute encore la moitié du volume du liquide mercuriel déjà introduit; le précipité est rapidement exprimé et desséché à l'air sec (Brenzinger).

L'iodure d'éthyle forme, avec la cystéine, l'éthylcystéine $CH^3.C \begin{matrix} \diagup AzH^2 \\ - COOH \\ \diagdown S.C^2H^5 \end{matrix}$ que la soude ou la liqueur de Fehling décomposent à chaud, comme la phénylcystéine de formule analogue, en mercaptan $C^2H^5.SH$, ammoniaque et acide pyrotartrique qui, lui-même, est décomposé complètement et disparaît (Brenzinger).

Les solutions de cystéine donnent, avec le perchlorure de fer, une coloration bleu indigo persistante, qui est entravée dans sa production par un excès d'acide

(1) Goldmann et Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 254, 1888.
(2) Brenzinger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVI, p. 552, 1892.

chlorhydrique, mais non par les oxydants. La solution de chlorhydrate de cystéine, additionnée de quelques gouttes d'une solution étendue de chlorure ferrique, puis d'ammoniaque, se colore en rouge violet qui devient foncé par l'agitation à l'air (Andreasch).

Acide chlorophénylmercapturique. — Après ingestion de benzol chloré ou bromé C^6H^5Cl et C^6H^5Br, dont une portion seulement, à la différence de la benzine, est oxydée et transformée en phénol chloré ou bromé (Steinauer) éliminé à l'état d'acide chlorophénolsulfurique, on trouve dans l'urine du chien et du cobaye en expérience de l'ACIDE CHLORO (ou bromo) PHÉNYLMERCAPTURIQUE $C^{11}H^{12}ClAzSO^3$ (Baumann) (1), qui dérive directement de la cystéine par substitution du radical $(C^6H^4.Cl)'$ à l'H mercaptique, et du résidu $(CH^3.CO)'$ à un H de AzH^2 :

$$\begin{matrix} CH^3.CO.HAz \\ C^6H^4Cl\ S \end{matrix} \!\!>\! C \!<\!\! \begin{matrix} CH^3 \\ COOH \end{matrix}$$

Cet acide se trouve dans l'urine sous forme d'une combinaison glycuronique conjuguée (voir p. 868), laquelle dévie la lumière polarisée à gauche, jouit d'une action réductrice et ne précipite pas l'acétate de plomb ; les acides et les alcalis étendus, ainsi que l'action prolongée de la chaleur, la décomposent avec mise en liberté d'acide glycuronique qui se détruit, et d'acide *chlorophénylmercapturique*. Ce dernier est dédoublé par les acides minéraux, à chaud, en acide acétique et bromophénylcystéine :

$$\underset{\text{Ac. chlorophénylmercapturique.}}{\begin{matrix} CH^3.CO.HAz \\ C^6H^4Cl.S \end{matrix} \!\!>\! C \!<\!\! \begin{matrix} CH^3 \\ COOH \end{matrix}} + H^2O = \underset{\text{Ac. acétique.}}{CH^3.COOH} + \underset{\text{Bromophénylcystéine.}}{\begin{matrix} H^2Az \\ C^6H^4Cl.S \end{matrix} \!\!>\! C \!<\!\! \begin{matrix} CH^3 \\ COOH \end{matrix}}$$

laquelle se décompose, à son tour, sous l'influence des lessives alcalines chaudes, en ammoniaque, acide pyrotartrique et parabromophénylmercaptan :

$$\underset{\text{Bromophénylcystéine.}}{\begin{matrix} H^2Az \\ C^6H^4Cl.S \end{matrix} \!\!>\! C \!<\!\! \begin{matrix} CH^3 \\ COOH \end{matrix}} + H^2O = AzH^3 + \underset{\text{Ac. pyrotartrique.}}{CH^3.CO.COOH} + \underset{\text{Bromophénylmercaptan.}}{Cl.C^6H^4.SH.}$$

La benzine chlorée (ou bromée) se combine donc, dans l'économie, avec l'acide acétique, l'acide glycuronique et l'acide amidé que constitue la cystine, cette synthèse se faisant avec élimination d'eau.

Extraction de l'urine. — Par suite de sa très faible solubilité, la cystine se trouve le plus souvent, dans l'urine, à l'état sédimentaire ; il est donc encore

(1) Baumann, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XV, p. 1731, 1882 et t. XVIII, p. 258, 1885. — Pour leur extraction de l'urine, consulter le même auteur, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 194.

nécessaire, comme pour la tyrosine, de pouvoir la caractériser sous ses deux états, à l'état solide et en solution.

La présence de la cystine dans les sédiments urinaires est probable quand on y remarque, au microscope, des cristaux tabulaires incolores à six pans; pour éviter toute confusion avec l'acide urique qui peut présenter la même forme cristalline, mais n'est cependant incolore qu'à l'état de pureté, on fait digérer le sédiment dans l'ammoniaque diluée, filtre et acidule le liquide par l'acide acétique; la cystine se sépare bientôt, cristallisée en tables hexagonales.

Pour extraire la cystine dissoute, on élimine d'abord la mucine par addition à l'urine d'un léger excès d'acétate de plomb; le filtratum est ensuite acidulé fortement par l'acide acétique (Lœbisch) qui détermine la précipitation de la plus grande partie, sinon de la totalité, de la cystine; on la sépare encore de l'acide urique qui lui est mélangé au moyen de l'ammoniaque. Suivant Sheridan Delépine (1), il serait préférable d'abandonner l'urine à la fermentation acide spontanée, à 40°, qui déterminerait une précipitation plus rapide de la cystine que l'addition de l'acide acétique; c'est en se basant sur cette observation que l'auteur croit que la cystine se trouve contenue dans l'urine sous la forme d'une combinaison décomposable par un ferment qui peut être retenu par le filtre, sans doute une *torula*.

On peut encore déceler la présence de la cystine dans l'urine en passant par son dérivé benzoylé et sodique, suivant le procédé imaginé par Goldmann et Baumann (2) qui permet de caractériser 0gr,01 du corps dans 100 centimètres cubes d'urine. En tout cas, les résultats obtenus n'ont pas une valeur quantitative absolue.

L'existence d'un fort pouvoir rotatoire gauche, diminuant un peu par l'alcalinisation du liquide dans une urine dépourvue d'action réductrice bien nette, est un indice de la présence de la cystine et s'observe dans la cystinurie (Stadthagen) (3).

Réactions caractéristiques. — 1° Examen microscopique des cristaux; — 2° leur solubilité dans l'ammoniaque; — 3° formation de sulfure de plomb noir par l'ébullition avec une solution potassique d'oxyde de plomb (commune avec les albuminoïdes); — 4° ne donne pas la réaction de la murexide (distinction de l'acide urique).

Présence de la cystine dans l'organisme

Baumann (4) a démontré la présence, dans l'urine normale, d'une quantité très minime de cystine (0gr,01 au litre), ou du moins d'un corps qui s'en rapproche étrangement. L'apparition *constante* de la combinaison glycuronique conjuguée de l'acide bromophénylmercapturique dans les urines, après

(1) Scheridan Delépine, *Proc. roy. Soc.*, t. XLVII, p. 198, 1890.
(2) Voir *Anal. des Harns* de Neubauer et Vogel, 1890, 1re partie, p. 170.
(3) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, t. C, p. 418, 1885.
(4) Baumann et Goldmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 257, 1888.

l'ingestion du bromobenzol, exige, d'ailleurs, que ce dernier puisse toujours rencontrer, dans l'organisme, la cystine qui est indispensable à la production synthétique du conjugué glycuronique. Dans certains cas pathologiques, la proportion atteint et dépasse même 0gr,5 dans les 24 heures (0gr,42 à 0gr,59 dans un cas cité par Neumann); dès lors, la cystine peu soluble se sépare à l'état sédimentaire et peut donner naissance à des calculs vésicaux. Baumann et Udransky (1) ont suivi pourtant toute une année un malade atteint de cystinurie et en même temps de diaminurie (voir p. 843), après que Goldmann et Baumann (2) avaient trouvé une petite quantité de substance analogue à la cystine dans l'urine absolument normale et exempte de diamine de l'homme et du chien, une plus forte proportion dans l'urine du chien intoxiqué par le phosphore.

La cystine a été trouvée dans les reins du bœuf et dans le foie d'un alcoolique mort du typhus; elle existerait aussi dans la sueur, d'après Dewar et Gamgee (3).

En somme, la cystine doit être considérée comme un élément normal de l'urine qui n'en contient d'ordinaire que des traces; dès que son excrétion augmente, manifestée surtout par la formation de sédiments de cystine, elle est l'indice d'un état pathologique spécial, la *cystinurie*.

Origine, rôle physiologique

On en est réduit à des hypothèses sur l'origine et le rôle physiologique de la cystine. La présence, dans sa molécule, de l'azote et d'une forte proportion de soufre (25,3 p. 100, d'après Muller) doit la faire envisager comme un produit de désassimilation des matières albuminoïdes; à ce point de vue, elle se rapproche de la taurine, et cette considération, jointe à la présence de la cystine constatée par Scherer dans le foie d'un buveur, semble faire croire que le foie joue un rôle dans sa production. Cependant, E. et R. Külz (4) ont constaté son apparition en très petite quantité dans les produits de la digestion pancréatique des matières albuminoïdes. En tout cas, sa présence dans divers organes (Beneke) ne permet guère de l'envisager comme formée dans les reins ou dans la vessie, bien que Marowsky (5) ait cru pouvoir expliquer la présence de la cystine en quantité anormale, dans l'urine d'un malade atteint d'acholie chronique presque complète, par l'activité substitutive et compensatrice des reins qui auraient transformé la taurine de la bile en cystine; cette théorie est peu vraisemblable (Niemann). D'ailleurs, Stadthagen n'a pu découvrir, par ses expériences et ses recherches cliniques, à quel corps riche en soufre et à élimination physiologique viendrait se substituer la cystine dans les cas de cystinurie, et il en conclut que, à l'état normal, cette cystine est presque complètement comburée dans l'organisme, de telle

(1) Baumann et Udransky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 583, 587, 592, 594, 1889.
(2) Goldmann et Baumann, *loc. cit.*, p. 254.
(3) Dewar et Gamgee, *Journ. of Anat. a. Physiol.*, t. V, p. 142.
(4) S. Külz, *Jahresb. f. Tierch.*, t. XX, p. 265, 1890.
(5) Marowsky, *D. Arch. f. Klin. Méd.*, t. IV, p. 449.

sorte que son soufre passe dans les urines sous forme d'acide sulfurique, et qu'elle-même n'y apparaît qu'à l'état de traces. Cette opinion est d'accord avec les expériences de Goldmann (1), qui a montré qu'après son ingestion par le chien, la plus grande partie de la cystine (environ 2/3) disparaît, tranformée en acide sulfurique qui passe dans l'urine.

Apparition dans les urines; cystinurie

La cystinurie est caractérisée, d'après ce qui précède, par l'apparition, dans l'urine, d'une quantité anormale de cystine, que celle-ci soit produite en surabondance dans l'organisme, ou qu'elle n'y soit pas oxydée comme à l'état normal.

Essentiellement chronique et tenace, elle peut se prolonger pendant dix ans et plus, avec des intermittences telles que l'on peut ne plus constater la présence de la cystine dans le liquide urinaire, au milieu duquel se trouvent cependant des calculs de cystine. Au point de vue du *pronostic*, on peut dire qu'elle n'affecte que peu ou point la santé générale, et n'a qu'une importance réduite à son action locale sur la vessie, par suite de la formation des calculs auxquels elle donne lieu.

L'urine à cystine peut présenter les *caractères physiques* (couleur, odeur, réaction, densité) de l'urine normale. Mais souvent la coloration est plus faible, jaune verdâtre, et coïncide avec un teint singulièrement pâle, presque bronzé clair, des malades atteints de calculs de cystine; au moment de l'émission, elle a souvent une odeur particulière qui fait place, dans la putréfaction du liquide, à une odeur manifeste d'hydrogène sulfuré. La densité est, d'ordinaire, au-dessus de la normale. Limpide, elle est généralement acide; mais, par suite du catarrhe vésical provoqué par les calculs, elle est le plus souvent trouble, laisse déposer un sédiment muqueux ou purulent, et la réaction est, en ce cas, alcaline. Elle peut même contenir les éléments du sang, par suite d'une hémorrhagie locale de la muqueuse profondément lésée par un calcul. Le rein altéré peut laisser passer l'albumine, et l'urine contenir presque toujours les éléments organisés caractéristiques de la néphrite. On a dit précédemment que la présence de la cystine déterminait la rotation gauche du liquide qui, cependant, ne réduit pas sensiblement la liqueur cupro-potassique (Stadthagen).

L'excrétion de l'*urée* ne paraît pas modifiée. Il n'en est pas de même de l'*acide urique*, qui peut disparaître complètement (Stromeyer, Prout, Venables, Willis-Bealde). On a cru voir là une preuve de relations directes entre la cystine et l'acide urique, avec intervention forcée des combinaisons soufrées de l'urine, relations corroborées par l'observation de Niemann (2) qui a constaté, dans un cas de cystinurie, la diminution simultanée de l'acide urique et de l'acide sulfurique urinaire, mais contredites par celles de Bartels, Lœbisch, Ebstein, Stadthagen (3)

(1) Consulter Goldmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 260.
(2) Niemann, *D. Arch. f. klin. Med.*, 1876, et Dissert. Gœttingen, 1876.
(3) Stadthagen, *Virchow's Archiv*, t. C, p. 416.

et Leo (1) qui n'ont pas trouvé de diminution de l'acide urique, de Picchini et Conti qui en ont même constaté une augmentation sous forme de sables urinaires, et par l'observation que les mutations de matières manifestées dans l'organisme par l'excrétion de l'urée et de l'acide urique se produisent, chez le cystinurique, de la même façon que chez l'homme sain, sous l'influence soit du travail exagéré, soit de l'alimentation azotée (Leo).

Dans la cystinurie, le *soufre incomplètement oxydé* augmente considérablement et a pu atteindre, dans le cas de Mester, jusqu'à 45 p. 100 du soufre total, alors que le chiffre est seulement de 15 p. 100 environ dans l'urine normale; l'augmentation est due, au moins pour la plus grande partie, à la cystine qui renferme 25,3 p. 100 de soufre dans sa molécule. Quant à l'acide sulfurique des combinaisons phénoliques et sulfoconjuguées, il est diminué, bien que son rapport à l'acide des sulfates minéraux reste normal et sensiblement égal à 1 p. 100, ce qui indique une diminution générale de l'*acide sulfurique* sous toutes ses formes, ainsi que l'ont observé Niemann, Ebstein et Stadthagen, et comme l'ont expérimentalement démontré Baumann et Preusse (2), ainsi que Goldmann (3).

La *quantité* de cystine contenue dans les urines est assez variable : sans parler des premières recherches dont les résultats méritent peu de confiance, nous citerons le cas observé par Toel avec une sécrétion journalière de 1gr,30 à 1gr,50, celui de Niemann, d'environ un gramme, chez un jeune homme de 18 ans, ceux de Lœbisch et de Mester, avec les chiffres bien moindres de 0gr,50 et de 0gr,1, enfin celui de Picchini et Conti (4), relatif à une jeune femme de 29 ans qui, pendant huit mois consécutifs, élimina de 0gr,19 à 0gr,25 de cystine par 24 heures. Dans cette observation, l'excrétion était notablement plus forte pendant le jour (0gr,07 à 0gr,24) que pendant la nuit (0gr,02 à 0gr,04) ; elle augmentait avec la diète lactée; la diète carnée, l'eau de Vichy, le carbonate de lithine se montrèrent sans influence.

La cystinurie augmente après l'ingestion des légumineuses, des choux, du poisson, des huîtres, et diminue sous l'influence des acides et des sels organiques (Pletzer). Ebstein a observé une augmentation après un repas de lentilles, et Lœbisch sous l'influence d'un régime végétal, tandis que Bartels et Mester contestent l'*action de l'alimentation* sur la sécrétion de la cystine. Mester prétend que le régime agit de la même façon sur le cystinurique et sur l'homme sain, c'est-à-dire que la diète carnée produit une augmentation absolue de la quantité de soufre excrété sous ses deux formes, soufre incomplètement oxydé et acide sulfurique, tandis que la nourriture végétale provoque une diminution du soufre urinaire, par suite de l'utilisation incomplète des aliments dans le tube digestif.

On a observé que les malades sont jeunes ou d'*âge* viril, et que, au-delà de 50 ou 60 ans, la cystinurie devient rare; cependant, Thompson cite un cas de calcul de cystine chez un vieillard de 81 ans. Les hommes y sont plus sujets que les femmes; mais, peut-être, chez celles-ci, les signes pathognomoniques de l'affec-

(1) Leo, *Berl. kl. Wochensch.*, t. XXX, p. 682, 1889.
(2) Baumann et Preusse, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V.
(3) Goldmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX.
(4) Picchini et Conti, *Jahr. f. Tierch.*, t. XXII, p. 532, 1892.

tion, c'est-à-dire les calculs échappent-ils à l'observation à cause de leur élimination plus facile par suite de la structure anatomique spéciale de l'urèthre féminin. D'ailleurs, on a dit que l'affection pouvait être discontinue dans sa chronicité. Il est curieux de noter que la cystinurie et les calculs de cystine frappent en même temps, le plus souvent, divers membres d'une *même famille*, frères et sœurs de préférence; rien ne démontre encore la transmissibilité héréditaire.

L'attention des cliniciens a été appelée sur les rapports de la cystinurie avec les affections rhumatismales; citons, à ce propos, Ebstein qui vit survenir une cystinurie aiguë dans un cas de rhumatisme articulaire compliqué d'albuminurie, deux semaines après la disparition de tous les accidents; on a observé également la cystinurie, mais tout à fait accidentelle, dans les affections scrofuleuses, anémiques, chlorotiques et névralgiques.

Les cas de cystinurie plus récemment étudiés par Udransky et Baumann, par Stadthagen et Brieger, ont mis en évidence l'association constante et continue de la cystine et des bases toxiques diaminées, cadavérine et putrescine, dans l'urine des malades en observation (voir p. 843). Ces bases prenant naissance dans les processus de la putréfaction bactérienne (Brieger), il semble logique d'admettre que la cystinurie concomitante n'est également que la conséquence d'une *infection spécifique* de l'intestin; et en effet, E. et R. Külz (1) ont constaté la présence de la cystine dans la digestion pancréatique des matières albuminoïdes, bien que la diminution des combinaisons phénoliques et indoxylées dans l'urine à cystine semble indiquer une atténuation de l'action des organismes qui provoquent la putréfaction intestinale. Stadthagen et Brieger (2) ont émis l'hypothèse que les bases diaminées forment dans l'économie, au contact d'un acide indéterminé (qui n'est peut-être que la cystine elle-même), une combinaison qui, arrivée au rein et mise au contact du liquide urinaire acide, serait décomposée en donnant naissance à la cystine insoluble. Quoi qu'il en soit, la cystinurie est constamment associée avec le passage, dans les urines, de diamines produites dans l'organisme malade sous une influence pathologique encore inconnue; la même cause paraît provoquer la formation simultanée de la cystine et des diamines spécifiques, d'où cette conclusion que la *diaminurie est un symptôme constant de la cystinurie* (Thomas) (3).

Udransky et Baumann (4) ont voulu voir si la cystinurie était la conséquence de la présence, dans l'organisme, des diamines concomitantes de la cystine dans l'urine; ils ont fait ingérer à des animaux diverses bases, éthylènediamine, tétraméthylènediamine, pentaméthilènediamine que le chien supporte sans accidents, et n'ont jamais obtenu de cystinurie. D'autre part, en entravant la formation de la putrescine et de la cadavérine par les bactéries putrides de l'intestin, au moyen de l'antisepsie intestinale, ils n'ont pu constater de diminution de la cystine, pas plus que des diamines. Les diamines urinaires n'ont donc aucune influence sur l'excrétion de la cystine, et entre l'élimination des deux espèces chimiques

(1) E. Külz, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XX, p. 265, 1890.
(2) Stadthagen et Brieger, *Berl. klin. Wochensch.*, 1889, p. 16.
(3) Thomas, *Anal. d. Harns*, de Neubauer et Vogel, 1890, 2e partie, p. 87.
(4) Udransky et Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XV, p. 77-92, 1890.

il n'y a aucun rapport de cause à effet, mais simple coïncidence, ce qui n'enlève, d'ailleurs, aucune valeur à la conclusion précédente de Thomas.

Picchini et Conti voient, dans la cystinurie, une anomalie de la nutrition, une perturbation dans les actes d'assimilation des tissus et surtout de désassimilation des tissus, qu'ils mettent en parallèle avec l'oxalurie.

CHAPITRE V

PTOMAÏNES

Le nom de *ptomaïnes* a été donné, par Selmi, aux substances alcaloïdiques qui se produisent pendant la putréfaction des matières animales, sous l'influence de l'activité cellulaire normale des microorganismes; ces composés sont relativement peu toxiques, bien moins actifs en tout cas que ne le sont les *toxines* de Brieger extraites des cultures des microbes pathogènes, et les *leucomaïnes* de Gautier, produits de rétrogradation de l'albumine dans les tissus de l'animal vivant; celles qui se trouvent dans les urines pathologiques constituent les *Pathoamines* de Selmi, et ont encore reçu le nom d'*urotoxines*.

Pendant bien longtemps, on a considéré l'urine comme inoffensive, et ce n'est que de 1881 que datent les premières recherches sur son action toxique.

Les travaux sont aujourd'hui très nombreux des physiologistes qui ont démontré la toxicité de l'urine injectée dans les canaux sanguins. La toxicité de l'urine humaine est très variable, et se manifeste de façon très différente sur les diverses espèces animales; ainsi, tandis qu'il suffit, pour tuer un cobaye, de lui injecter en une fois une moyenne de 45 centimètres cubes d'urine normale par kilogramme de poids du corps (Bouchard) (1), il faut, pour le chien, 60 centimètres cubes d'après Lépine et Aubert (2), 66 centimètres cubes d'après Feltz et Ritter (3).

Coefficient urotoxique, urotoxie. — La puissance toxique plus ou moins grande d'une urine, *coefficient urotoxique* de Bouchard, est représentée par le poids, en kilogramme, de cobaye ou mieux de lapin qui est tué par l'injection (4) de la quantité prélevée sur l'émission moyenne des 24 heures de l'individu en observation, et correspondant elle-même à 1 kilogramme du poids de son corps; ce coefficient est, en moyenne, de 0,465 pour l'homme sain adulte, et oscille de 0,1 à 2 à l'état pathologique.

(1) Bouchard, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CII, p. 669, 1886.
(2) Lépine et Aubert, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CI, p. 90, 1885.
(3) Feltz et Ritter, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CII, p. 880.
(4) Le procédé opératoire consiste à injecter dans la veine marginale de l'oreille de l'animal l'urine fraîche, neutralisée et filtrée, puis, portée à 38°, au moyen d'une seringue graduée et munie d'un robinet à 3 voies communiquant, d'une part, avec l'aiguille par un tube souple assez long, de l'autre, avec le réservoir qui contient l'urine; on doit avoir soin de n'injecter que 1 centimètre cube par 5 ou 10 secondes.

L'unité toxique, *urotoxie*, est la quantité de liquide capable de tuer 1 kilogramme d'animal, de telle sorte que le coefficient urotoxique d'un individu est encore représenté par le nombre d'urotoxies fabriquées en 24 heures par 1 kilogramme de cet individu.

Variations physiologiques

Il résulte des multiples recherches de Bouchard (1) que la toxicité de l'urine normale est indépendante de sa densité et que, malgré son poids spécifique plus élevé, l'urine de la nuit est moins dangereuse que celle de la journée. En divisant la journée en trois périodes égales de 8 heures, la 2ᵉ finissant à midi, la toxicité correspondante à l'urine émise dans chaque periode est traduite par les chiffres 3 (nuit) : 7 (matin) : 5 (après-midi), et le rapport n'est pas sensiblement influencé (3 : 7,5 : 5,5) par l'ingestion, dans chaque période, d'une quantité égale des mêmes aliments ; c'est au moment du coucher que la toxicité est moindre, et, de là, elle augmente constamment jusqu'à la fin de là 2ᵉ période. L'urine émise après un travail musculaire violent (2) ou la respiration dans l'air comprimé, est plus toxique. L'auteur a montré que, tandis que l'urine de la nuit est convulsivante, celle du jour est narcotique, et que, en outre, les ptomaïnes qu'elles contiennent sont antagonistes en ce sens que, par le mélange des deux urines, on obtient un liquide dont la toxicité est d'un tiers environ moindre que celle de chaque partie distincte ; il a calculé que l'homme adulte et en bon état de santé rejette en 52 heures, par ses urines, une quantité de poison suffisante pour s'intoxiquer lui même. Enfin, il a reconnu l'existence de cinq alcaloïdes excrétés normalement et nettement différenciés par leur action physiologique, stupéfiante, convulsivante, paralysante, mydriatique, enfin sialagogue. Il y a parallélisme entre la toxicité du contenu de l'intestin et celle des urines ; aussi, est-il admis aujourd'hui que l'antisepsie intestinale, réalisée par les antiseptiques insolubles, naphtol, calomel, etc., par la diète lactée et les grands lavements, par les purgatifs au premier rang desquels se place le calomel grâce à ses propriétés microbicides, fait disparaître plus ou moins complètement la toxicité des urines.

L'alcool sépare les alcaloïdes urinaires en deux groupes, le premier, *soluble* dans le véhicule, provoquant la somnolence, le coma, la salivation ; le second, *insoluble* dans l'alcool et déterminant les convulsions tétaniques, l'abaissement de température et le myosis. Suivant Mᵐᵉ Eliacheff, les matières insolubles dans l'alcool se séparent en substances dialysables et non dialysables, ces dernières étant les plus toxiques et produisant le tétanos.

Charrin et Roger (3) ont observé une augmentation du coefficient urotoxique, aussi bien dans la diète lactée que dans le jeûne. Il diminue notablement (de moitié environ) dans les derniers mois de la grossesse (Surmont) (4).

(1) Bouchard, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CII, p. 727 et 1127, 1886.
(2) Résultat confirmé par Aducco, qui a extrait de l'urine une quantité d'alcaloïde plus considérable après le travail du muscle. *Archiv. de Biol. ital.*, t. IX, p. 203, 1887.
(3) Charrin et Roger, *C. R. Soc. de Biol.*, 1887, p 145.
(4) Surmont, *C. R. Soc. de Biol.*, 1892, p. 23.

Variations pathologiques

L'urine des malades est, en général, *plus toxique* que celle de l'homme sain, de une fois et demie à deux fois plus, par exemple dans le typhus, la variole, la pneumonie, la tuberculose, le rhumatisme articulaire aigu (Feltz et Ehrmann) (1). Son activité est encore indépendante de la *densité*, une urine de D = 1007 pouvant être plus toxique qu'une autre de D = 1024. De même, la densité n'influence pas la toxicité, plus forte qu'à l'état normal, de l'urine ictérique des affections du foie, de l'urine albumineuse des néphrites graves, de l'urine de la cachexie cancéreuse et de l'anémie pernicieuse. Enfin l'urine diabétique, malgré son poids spécifique élevé, n'est pas plus toxique que l'urine normale.

On a prétendu d'abord que l'action toxique des urines pathologiques se manifeste, non pas par d'autres symptômes que ceux que provoque l'urine normale, mais seulement par une intensité plus grande de ces symptômes (Feltz); cependant, l'urine fébrile, plus active que le liquide normal, provoque des convulsions cloniques (Lépine et Aubert) (2), et, de recherches récentes, il semble résulter que les poisons excrétés dans les diverses affections aiguës sont différents, mais constants pour chaque maladie (v. Jaksch, Griffiths).

Il y a lieu, dans l'étude des variations pathologiques de la toxicité urinaire, de considérer si le *rein* est ou non *perméable*.

1° Si le rein est intact, l'augmentation du coefficient urotoxique est due à l'apport, jusqu'au filtre rénal, de substances toxiques fabriquées dans l'organisme, mais dont l'origine est diverse ; elles peuvent représenter les toxines sécrétées par les microbes pathogènes spécifiques des diverses maladies infectieuses, (choléra, diphtérie, fièvre typhoïde, fièvres éruptives diverses, etc.), et augmentent dès lors, d'ordinaire, pendant la crise, surtout dans les affections à défervescence terminale (pneumonie brusque) ; ou bien elles proviennent du tube digestif où elles ont pris naissance dans les fermentations accessoires des digestions gastrique et intestinale, et leur proportion est manifestement influencée par la pratique de l'antisepsie intestinale. Deux cas sont, dès lors, à envisager, tous deux relatifs à *l'action destructive spéciale de la cellule hépatique à l'égard des poisons* ou, en général, des matières nuisibles qui lui sont amenées par le système porte. Les toxines sont produites en quantité exagérée dans l'estomac et l'intestin, et ne sont détruites qu'en partie dans le foie dont l'activité normale est insuffisante pour en assurer la combustion complète, et l'excès arrive jusque dans la circulation générale; il en est de même quand un obstacle, s'opposant au cours normal des résidus de la digestion, en détermine la stagnation dans l'intestin (constipation, étranglement interne, etc.). Dans le second cas, des lésions du tissu hépatique provoquent une perturbation dans l'activité fonctionnelle de ces cellules qui deviennent, dès lors, incapables d'arrêter les toxines que leur amène la veine porte; telle est la conséquence de la cirrhose atrophique ou hypertrophique, de

(1) Feltz et Ehrmann, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CII, p. 880, 1886, et t. CIV, p. 1877, 1887.
(2) Lépine et Aubert, *loc. cit.*

la tuberculose du foie, du cancer, de l'ictère chronique. Le trouble fonctionnel du tissu du foie se manifeste, en outre, par l'inaptitude à fixer le sucre alimentaire qui passe immédiatement dans les urines ; Roger a montré que la glucosurie alimentaire était alors, en général, proportionnelle à l'hypertoxie urinaire.

2° Quand la fonction excrétante du rein est troublée (néphrite aiguë ou chronique, maladies infectieuses graves, etc.), les toxines sont éliminées incomplètement, quelle qu'en soit l'origine, qu'elles soient normalement fabriquées dans l'organisme, que leur proportion augmente pathologiquement, ou qu'à ces toxines normales viennent s'ajouter les poisons sécrétés par les microbes spécifiques. Dès lors, la toxicité urinaire diminue, mais des symptômes graves, tels que le accidents de l'urémie et certains phénomènes des maladies infectieuses, surviennent, qui sont la manifestation de l'auto-intoxication de l'organisme.

Dans les *maladies du foie*, Surmont (1) a constaté une augmentation de la toxicité de l'urine dans la cirrhose atrophique alcoolique, la tuberculose et le carcinome du foie, certains ictères chroniques ; elle reste normale ou subnormale dans la cirrhose hypertrophique alcoolique, l'ictère infectieux, etc.

Dans tous les *troubles nerveux*, excepté l'imbécillité sénile, la toxicité de l'urine est augmentée et proportionnellement à l'intensité du trouble, particulièrement dans la lypémanie et la manie agitante. Dans les *névroses pures*, il y a simple augmentation de la toxicité normale, tandis que, dans la manie agitante, la stupeur lypémaniaque, la lypémanie causées par des altérations profondes de la nutrition cellulaire, l'injection d'urine provoque, chez les animaux, une symptomatologie nerveuse semblable à celle de la maladie occasionnelle (Mairet et Bosc) (2).

Obreja (3) a étudié les variations de la toxicité urinaire dans les *psychoses;* il a trouvé que les accès, chez les épileptiques, les périodes d'agitation, chez les mélancoliques et les périodiques, sont précédés d'une diminution constante de la toxicité urinaire qui augmente notablement immédiatement après l'accès, d'où un diagnostic chimique différentiel de l'épilepsie simulée.

Causes de la toxicité urinaire

Les sels minéraux de l'urine concourent certainement, pour une part, à lui donner ses propriétés toxiques. Parmi eux, l'action des sels potassiques est connue depuis longtemps (Feltz et Ritter, Astachewsky), bien qu'on ne puisse les leur attribuer en entier ; car la toxicité du liquide est plus considérable, plus du double chez l'homme, que celle de la solution des cendres de l'urine ; et l'urine privée de sels potassiques conserve encore une activité très nette (Schiffer, Charrin et Roger) (4). D'après Lépine, 85 p. 100 de l'activité du liquide urinaire devrait être

(1) Surmont, *C. R. Soc. de Biol.*, 1892, p. 23.
(2) Mairet et Bosc, *Arch. de physiol.*, t. XXIV, p. 12, 1893.
(3) Obreja, *Pr. med. Bonn.*, 7 juillet 1895.
(4) Charrin et Roger, *C. R. Soc. de Biol.*, 1886, p. 607.

attribué aux sels minéraux et 15 p. 100 seulement mis au compte des combinaisons organiques.

L'urine ne donnant à l'analyse que des traces insignifiantes des produits de régression physiologique jouissant de propriétés manifestement toxiques, tels que peptotoxine, guanidine, méthylguanidine, choline, neurine, etc., il en résulte que l'on doit rattacher son activité, d'une part aux sels potassiques, de l'autre à des corps bien peu actifs par eux-mêmes, tels que ammoniaque, urée, créatinine, bases xanthiques, etc. (1), mais aussi à des matières alcaloïdiques au sujet de l'existence desquelles les discussions se poursuivent encore. Cependant, la présence des leucomaïnes dans les urines normales résulte des recherches de Pouchet, A. Gautier, Bouchard, Lépine et Guérin, Villiers, etc. A l'état pathologique, ces alcaloïdes augmentent notablement dans l'excrétion urinaire, surtout pendant les maladies infectieuses (Bouchard, Griffiths). Ils paraissent provenir de l'intimité des organes où ils prendraient naissance; car on a pu extraire du foie, de la rate fraîche, des eaux de l'amnios, des substances alcaloïdiques souvent cristallisables. Nous allons, d'ailleurs, passer succinctement en revue les recherches faites à ce sujet.

Dès 1880, G. Pouchet (2), dans ses travaux sur les matières extractives de l'urine, arrivait à extraire de l'urine normale un alcaloïde cristallisable dont A. Gautier (3) reconnut la toxicité.

Plus tard, Bouchard (1882) (4) trouvait dans l'urine normale deux substances alcaloïdiques, l'une soluble dans l'éther, l'autre insoluble dans l'éther mais soluble dans le chloroforme.

Lépine et Guérin (5) obtinrent des alcaloïdes dont ils constatèrent la plus grande toxicité pour celle qui provenait d'urines pathologiques que pour l'extrait de l'urine normale; le principe actif extrait de l'urine typhique leur donna des réactions physiologiques tout autres que celui de l'urine de pneumonie.

En examinant ses propres urines, Villiers (6) n'y trouva un alcaloïde que deux fois sur huit; celles de personnes paraissant bien portantes ne lui en donnèrent que deux fois sur neuf; en revanche, il en constata constamment la présence dans les urines de pneumonie, phtisie, de rougeole, d'abcès de la tête, etc.

Selmi (5) a extrait également, des urines pathologiques (pneumonie interstitielle, ileotyphus, tétanos rhumatismal), un certain nombre de corps basiques

(1) Par suite de la solubilité de ces composés organiques et de leur facile élimination à l'état normal, ce n'est guère qu'à l'état pathologique, quand le rein ne fonctionne plus ou fonctionne mal, qu'ils interviennent pour une part dans les accidents de l'auto-intoxication urémique. L'urine contient encore, à l'état normal, des traces de bétaïne (Liebreich) et de triméthylamine (Stadthagen). La quantité d'ammoniaque excrétée à l'état salin, par l'homme sain, serait de $0^{gr},39$ à $0^{gr},87$, d'après Coranda; il en résulte que, dans 60 grammes d'urine, dose toxique moyenne par kilogramme d'animal, on ne trouverait que $0^{gr},02$ à $0^{gr},04$ d'ammoniaque, quantité dont l'action propre est insignifiante.

(2) G. Pouchet, *Contribut. à la conn. des mat. extract. de l'urine*, Paris, 1880, p. 19.

(3) A. Gautier, *J. de l'anat. et de la physiol.*, 1881, p. 330.

(4) Bouchard, *Revue de Médec.*, t. II, p. 825, 1882.

(5) Lépine et Guérin, *Revue de Médec.*, t. IV, p. 767, 1884, et *Lyon médic.*, 1884, p. 42.

(6) Selmi, *Ann. di chim. e di farmacol.*, t. VIII, p. 3, 1888.

qu'il a étudiés avec soin. Mais c'est à Pouchet (1) que l'on doit les premières tentatives de détermination de la composition centésimale des alcaloïdes urinaires ; et, en 1883, il parvenait, par l'analyse des chloroplatinates cristallisables, à établir les formules de deux bases extraites des urines normales, $C^3H^5AzO^3$ et $C^7H^{12}Az^4O^2$ ou $C^7H^{14}Az^4O^2$; ces bases, très toxiques pour les grenouilles, produisent la paralysie, la suppression des reflexes, et l'arrêt du cœur en systole.

Plus récemment, Udranszky et Baumann (2) ont extrait, de l'urine d'un malade atteint de cystinurie avec catarrhe vésical, deux bases bien déterminées : la *pentaméthylènediamine* $C^5H^{14}Az^2 = H^2Az.(CH^2)^5.AzH^2$ identique à la cadavérine, et la *tétraméthylènediamine* $C^4H^{12}Az^2 = H^2Az.(CH^2)^4.AzH^2$ identique à la putrescine, tandis que, dans deux autres cas de la même affection, Stadthagen et Brieger (3) ne trouvaient que de la cadavérine.

Ces deux diamines sont des liquides à odeur spermatique, fumant à l'air, volatils au-dessus de 150°, solubles dans l'eau, optiquement inactifs et à fonction bibasique; leur extraction de l'urine s'effectue à l'état de combinaisons dibenzoylées bien cristallisées $(CH^2)^5.(AzH - CO.C^6H^5)^2$ et $(CH^2)^4(AzH - CO.C^6H^5)^2$.

La proportion de ces bases trouvées par Udranszky et Baumann dans les urines des vingt-quatre heures, ne dépassait pas 0gr,2 à 0gr,4 dont 1/3 à 1/4 de putrescine; elles passaient en même temps dans les fèces qui en contenaient jusqu'à 0gr,5 dont 10 à 15 p. 100 seulement de cadavérine, pour une journée ; il y avait donc rapport inverse des proportions des deux diamines, dans les urines et les excréments.

Les auteurs cités n'ont pu déceler les diamines dans les urines et les fèces de l'homme sain, non plus que dans le catarrhe vésical simple; la goutte (S. et B.), les suppurations étendues, diverses maladies infectieuses, enfin dans l'urine et le sang du chien (U. et B.).

La nature chimique des bases découvertes et déterminées par Udranszky et Baumann vient à l'appui de l'opinion de v. Jaksch (4) qui, partant de ce fait que les bases retirées des urines sont dépourvues de noyau pyridique, les considère toutes comme des diamines.

En 1889 et 1890, Mme Eliacheff (5) a retiré des urines normales, par la dialyse, un alcaloïde amorphe et toxique répondant à la formule brute $C^{13}H^{24}Az^2O^2$; l'urine des tuberculeux lui a donné un nouveau produit $C^{14}H^{25}Az^3O^3$ également toxique, dont 0gr,1 tue un lapin de 2kg,200 en 45 minutes, avec les symptômes suivants: myosis et troubles de sensibilité au début, puis abolition de motilité, mydriase et mort avec le cœur en diastole ; à l'autopsie, congestion pulmonaire, ecchymoses.

Roos (6) a constaté la présence de la putrescine et de la cadavérine dans l'urine d'un dysentérique, et celle d'une diamine encore indéterminée, contenant 11,04 p. 100 d'azote et volatile à 176-177°, dans quatre cas de choléra asiatique.

(1) Pouchet, *C. R. Ac. d. Sc.*, t. XCVII, p. 1560, 1883.
(2) Udranszky et Baumann, *Ber. d. ch. Ges.*, t. XXI, p. 2744, 2938, 1888, et *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 562, 1889.
(3) Stadthagen et Brieger, *Virchow's Archiv*, t. CXV, p. 490, 1889.
(4) V. Jaksch, *Klin. Diagn.*, 2e édit., p. 338.
(5) Mme Eliacheff, *Soc. de Biologie*, 16 mai 1891.
(6) Roos, *Berl. klin. Wochensch.*, 1893, n° 15.

Enfin, depuis 1891, Griffiths s'est consacré entièrement à l'extraction et à l'analyse des leucomaïnes des maladies infectieuses; son procédé (1) est celui de Bouchard, légèrement modifié pour éviter l'action de la chaleur. L'urine, alcalinisée par le carbonate de soude, est agitée avec la moitié de son volume d'éther; ce dernier, séparé et filtré, est agité à son tour avec une solution aqueuse d'acide tartrique qui s'empare des bases enlevées par l'éther à l'urine et les concentre sous un petit volume; la solution tartrique, débarrassée de l'éther par évaporation à l'air, est alcalinisée à nouveau par le carbonate de soude et épuisée par un demi volume d'éther. Cette dernière solution éthérée, filtrée et abandonnée à l'évaporation spontanée à l'air, laisse comme résidu les ptomaïnes en général bien cristallisées. L'auteur met en œuvre des volumes considérables d'urines pathologiques, de telle sorte qu'il obtient une quantité de produit suffisante pour en faire l'analyse élémentaire et l'étude chimique.

C'est ainsi qu'il a déterminé les alcaloïdes suivants :

1° Ptomaïne de la scarlatine (2), $C^5H^{12}AzO^4$; — 2° de la diphtérie, $C^{14}H^{17}Az^2O^6$, extraite aussi des cultures pures du bacille de la diphtérie; — 3° des oreillons, $C^6H^{13}Az^3O^2$, très vénéneuse, produisant sur le chat une excitation nerveuse, la suppression de la salive, le coma et la mort; — 4° de la rougeole (3), $C^3H^5Az^3O$, très vénéneuse, provoquant chez le chat une fièvre de 40°, et la mort en 36 heures; — 5° de la coqueluche, $C^5H^{19}AzO^2$, également retirée des cultures du bacille des crachats de la coqueluche; — 6° de la morve (4), $C^{15}H^{10}Az^2O^6$, très vénéneuse; — 7° de la pneumonie, $C^{20}H^{26}Az^2O^3$; — 8° de l'épilepsie (5), $C^{12}H^{16}Az^5O^7$, vénéneuse, produisant des tremblements, des évacuations intestinales et urinaires, la dilatation de la pupille, des convulsions et la mort; — 9° des cultures du micrococcus tetragenus des crachats des phtisiques (6), $C^5H^6AzO^2$, très vénéneuse; — 10° de l'érysipèle (7), $C^{11}H^{13}AzO^3$, très toxique, provoquant une forte fièvre et la mort en 18 heures; — 11° de la fièvre puerpérale $C^{22}H^{19}AzO^2$, également très toxique; — 12° de l'eczéma (8), $C^7H^{15}AzO$; — 13° de la grippe (9), $C^9H^9AzO^6$; — 14° du cancer (10), $C^8H^5AzO^5$; — 15° de l'angine de poitrine (11), $C^{10}H^9AzO^4$, ces dernières encore très vénéneuses.

Mairet et Bosc (4) ont repris la question de la toxicité de l'urine normale à un autre point de vue; en comparant les résultats de l'injection d'une même urine entière ou décolorée par le noir animal avec ceux de l'injection d'eau distillée, ils ont reconnu à l'urine décolorée une action myotique et diurétique un peu moindre qu'à l'urine entière, et à celle-ci une activité toxique spéciale

(1) Griffiths, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CXIII, p. 656, 1891.
(2) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXIII, p. 656, 1891.
(3) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.* t. CXIV, p. 496, 1892.
(4) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXIV, p. 1382, 1892.
(5) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXV, p. 185, 1892.
(6) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXV, p. 418, 1892.
(7) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXV, p. 667, 1892.
(8) Griffiths, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVI, 23 mai 1893.
(9) Griffiths et Ladell, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVII, 27 nov. 1893.
(10) Griffiths, *loc. cit.*, t. CXVIII, p. 1350, 1894.
(11) Griffiths et Massey, t. CIX, p. , 1885.
(12) Mairet et Bosc, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLIII, p. 29 et 94, 1891.

qu'ils attribuent aux *pigments normaux*. Ils ont préparé ce pigment à l'état de pureté parfaite, et trouvé que l'ingestion du produit fourni par 150 centimètres cubes d'urine normale suffit pour tuer un cobaye avec les mêmes symptômes que provoque l'urine entière, mais avec abaissement plus notable de la température. La matière colorante de l'urine normale possède donc une action manifestement toxique.

Suivant Marino Zucco et Dutto (1), la maladie d'Addison serait constituée par une auto-intoxication provoquée par la neurine dont on constate la présence dans les urines et qui proviendrait des capsules surrénales dont elle constitue le principe toxique (Marino Zucco).

Auto-intoxication, ammoniémie, urémie

De tout ce qui précède, il résulte que l'urine doit ses propriétés toxiques à deux groupes distincts de principes : les uns, comme l'acide urique, les corps xanthiques, la créatinine, les guanidines, contenus en minime proportion dans l'urine et presque dépourvus d'action toxique, ne deviennent dangereux et nuisibles que lorsque, sous une influence pathologique, leur proportion augmente, mieux encore quand leur excrétion est ralentie ou supprimée (2); les autres, à activité toute spéciale, constituent les leucomaïnes urinaires qui apparaissent surtout dans des conditions pathologiques déterminées, bien que, jusqu'à présent, prises isolément, elles n'aient encore aucune valeur diagnostique. Il semble que les phénomènes de putréfaction qui se passent dans l'intestin contribuent, pour une part considérable, à la production des alcaloïdes que l'on retrouve dans l'urine; car l'antisepsie intestinale obtenue par l'application simultanée du régime lacté, des purgatifs, du lavage de l'estomac et des antiseptiques, a pour conséquence immédiate une diminution notable de la toxicité urinaire, ainsi que l'ont constaté Bouchard et ses élèves, et des sulfoconjugués, et produit un excellent effet chez les urémiques.

Von Jaksch (3) admet que certaines affections aiguës s'accompagnent de l'excrétion de matières toxiques dont l'action est une et constante pour chaque maladie; c'est, d'ailleurs, ce qui semble résulter des recherches de Griffiths. Dans ces conditions, il est nécessaire de distinguer l'*intoxication par rétention* de produits physiologiques, de la *noso-intoxication* causée par les bases formées sous l'influence de l'état pathologique; ces poisons basiques peuvent avoir leur siège de production localisé en certaines places de l'organisme et, par leur

(1) Marino Zucco et Dutto, *Moleschott's Unt. z. Naturlehre*, t. XIV, p. 617, 1892.

(2) A ce sujet, nous devons rappeler le rôle oxydant de la spermine physiologique ou introduite artificiellement dans le sang, à l'égard des leucomaïnes urinaires et des toxines, lesquelles, dans des conditions de milieu convenables (alcalinité), disparaissent en presque totalité, remplacées par le terme ultime de l'oxydation physiologique des matériaux azotés de l'organisme, c'est-à-dire par l'urée, en même temps que les signes extérieurs de leur accumulation ou de leur surproduction s'amendent et disparaissent (Poehl, voir Urée, p. 748).

(3) Von Jaksch, *Klin. Diagn.*, 2e édit., p. 338.

action, provoquent l'*auto-intoxication* (collections purulentes, matières cancéreuses, exanthèmes divers); ou bien, au contraire, ils prennent naissance un peu partout, sous l'influence de l'excitation morbide qui perturbe insidieusement l'organisme entier. Enfin, les *intoxications exogènes* sont provoquées, d'après l'auteur, par des bases toxiques d'origine extérieure, telles que les poisons des saucisses, du fromage, des glaces, etc.

Les accidents de l'*urémie* (excitation cérébrale et paralysie) ont été attribués par Feltz et Ritter, puis par Astaschewsky, à la rétention des sels potassiques dans l'économie. V. Jaksch (1) les considère comme la manifestation de la présence d'une toxine contenue normalement dans l'urine, mais accumulée en quantité considérable dans le sang, par suite du non-fonctionnement du filtre rénal. De même, l'*ammoniémie* serait causée primitivement, non pas par la résorption du carbonate ammonique peu toxique produit dans la vessie aux dépens de l'urée pendant la fermentation de l'urine concomitante de la cystite, mais par des matières alcaloïdiques facilement résorbées à travers la paroi de la vessie privée de son épithélium, d'où la fièvre, les sueurs froides, etc.

On comprend dès lors que la recherche de la toxicité urinaire puisse être utilisée dans certains cas douteux d'urémie, d'affections du foie, pour confirmer le diagnostic, et que, dans les affections aiguës, surtout à la période de déclin, elle contribue à établir un pronostic.

(1) V. Jaksch, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1888, p. 41.

CHAPITRE VI

ACIDES

ACIDES GRAS VOLATILS

Il résulte des recherches de von Jaksch (1) et de Rokitansky que l'urine normale contient toujours de très petites quantités d'acides gras volatils, *acides acétique, formique* et *butyrique*, qui atteignent une moyenne totale de $0^{gr},0545$ pour 1 litre 1/2 d'urine (Rokitansky) (2).

L'alimentation à base exclusive de nouilles a donné, pour l'excrétion des 24 heures, une quantité d'acides gras de $0^{gr},406$ à $0^{gr},417$, dont l'acide butyrique formait environ le quart.

Dans l'urine des maladies fébriles, Rokitansky a trouvé, pour les 24 heures, de $0^{gr},09$ à $0^{gr},17$ et même $0^{gr},70$ d'acides gras, avec prédominance d'acide acétique, et jusqu'à $0^{gr},505$, dont 22,95 p. 100 d'acide butyrique, dans des cas d'épanchements pleurétiques avec diurèse accentuée par l'ingestion quotidienne de 5 à 6 grammes de sel et la diminution des boissons.

L'*acide acétique* accompagne toujours l'acétone dans les fièvres, le diabète sucré à la période d'auto-intoxication ; il est constamment présent dans l'urine des enfants atteints de fièvre continue intense ; il apparaît aussi, indépendamment de la fièvre, dans les maladies infectieuses graves (ACÉTURIE). On a également constaté la présence, dans l'urine, de l'*acide propionique* dans le diabète (v. Jaksch), de l'*acide valérianique* dans le typhus, la variole, l'atrophie aiguë du foie (Frerichs). Ces acides gras volatils proviennent sans doute de l'intestin, où ils prennent naissance dans la décomposition putride des matières albuminoïdes.

L'urine des animaux contient aussi les mêmes acides gras que celle de l'homme.

La fermentation ammoniacale des urines est accompagnée d'une production

(1) Von Jaksch, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. X, p. 536, 1886.
(2) Rokitansky, *Wiener med. Jahrb.* (2), t. II, p. 206, 1887.

d'acides gras, aux dépens des hydrocarbonés qu'elles renferment, de telle sorte qu'une urine en pleine fermentation en contient de six à quinze fois plus que la même urine fraîche.

GRAISSES (1)

L'urine normale ne renferme que des traces de corps gras englobés dans les éléments cellulaires tels que les cellules épithéliales et les globules lymphoïdes.

Dans des circonstances anormales, la graisse y apparaît en liberté et en quantité très variable, sous la forme de fins globules émulsionnés qui lui donnent un aspect lactescent et viennent former, par le repos, une couche crémeuse à la surface du liquide. L'agitation du liquide avec de l'éther, qui dissout les globules graisseux, lui restitue son aspect habituel.

Les graisses passent à l'état normal dans l'urine du chat et du chien (Schachowa, Grützner) (2). Elles apparaissent en proportion plus forte dans l'urine des animaux, et à un degré moindre dans celle de l'homme, après l'ingestion de grandes quantités de matières grasses facilement digestibles et absorbées dans l'intestin, comme l'huile de foie de morue (Cl. Bernard); dans ce cas, elles sont probablement excrétées par les canaux contournés du rein, qui les laissent transsuder du sang.

La présence continue, et non plus temporaire, des graisses dans l'urine, est extrêmement rare et s'observe surtout dans les régions tropicales (Brésil, île Maurice, Indes orientales et occidentales); elle constitue la LIPURIE ou GALACTURIE, la dénomination plus connue de *chylurie* étant impropre, vu l'absence ou le petit nombre de globules lymphoïdes contenus dans l'urine.

La lipurie ou galacturie, souvent précédée d'hématurie, est consécutive à une altération anatomique du rein, à une dégénérescence graisseuse ou bien à la modification histologique qu'éprouvent les organes élémentaires de sécrétion, c'est-à-dire à une maladie de Bright; dans ce dernier cas, les globules gras apparaissent dans l'épithélium des canalicules urinifères, mais peuvent provenir de la régression graisseuse d'exsudats déposés dans le rein. Les graisses peuvent encore résulter de la dégénérescence graisseuse des cellules épithéliales des uretères et de la vessie.

On n'est pas encore fixé sur l'origine étiologique de la lipurie; elle a été observée expérimentalement dans l'empoisonnement par le phosphore et dans l'intoxication chronique par l'essence de térébenthine (Kobert). Ayant remarqué que la hernie étranglée est quelquefois accompagnée de lipurie, Chabrié (3) a provoqué expérimentalement le passage des graisses dans l'urine en faisant la ligature du gros intestin à des cobayes; puis, de concert avec Dissart, il a injecté de

(1) Consulter, sur la Chylurie, le résumé des recherches connues dans Huppert, *Analyse des harns*, 1890, 2ᵉ partie, p. 76.
(2) Grützner, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. XXIV, p. 463.
(3) Chabrié, *Bull. de la Soc. ch. de Paris*, séance du 10 fév. 1893, t. IX, p. 113.

la bile de bœuf à des cobayes, et observé le passage des graisses dans l'urine; cette expérience, qui n'est que la suite raisonnée de la ligature intestinale, semble montrer que les lipuries sont des maladies du foie.

L'altération des reins est manifestée, outre la présence des graisses qui sont accompagnées de cholestérine et de lécithine, par le passage des albumines du sang dans l'urine, en proportion variable et quelquefois telle que le liquide forme une gelée (Robin (1), Ackermann) ou contient des coagulum fibrineux. A côté de l'albumine du sérum, de la globuline et de la fibrine, on peut trouver de l'hémialbumose ou propeptone (Senator) ou de la peptone (Brieger), quelquefois des corpuscules lymphatiques et des globules sanguins, et même des éléments du rein, cylindres et épithélium.

L'urine de la *lipurie*, outre son aspect lactescent, présente les caractères suivants : odeur urineuse très faible, réaction faiblement acide ou alcaline et altérabilité extrême, poids spécifique compris entre 1.012 et 1.022, volume habituel ou un peu augmenté.

La lipurie peut être compliquée de diabète sucré.

Beale (2) a suivi une malade qui, pendant des mois entiers, excréta le matin une urine laiteuse contenant 13gr,9 de graisse par litre. Eggel (3) rapporte un cas de lipurie dans lequel il trouva 2gr,68 de graisses (avec cholestérine et lécithine) dans 390 centimètres cubes de liquide. Kletzinsky (4) a trouvé, dans divers cas de maladie de Bright, 0gr,24, 0gr,25, 0gr,26, 0gr,28, 0gr,37, 0gr,48, 1gr,27 de corps gras pour 1.000 centimètres cubes d'urine.

Brieger (5) a suivi un malade dont l'urine, claire le jour, opalescente ou même laiteuse la nuit, contenait alors des globules gras et quelques corpuscules sanguins; de 5 litres 1/2 de liquide, il a pu extraire les quantités suivantes de principes spéciaux :

Graisses.	8gr,930
Cholestérine	0 189
Chloroplatinate de névrine	0 105
Phosphoglycérate de baryum.	0 308

La neurine et l'acide phosphoglycérique provenaient certainement du dédoublement de la lécithine.

M. Chabrié (6) a observé un cas de chylurie parasitaire provoqué par la filaire, avec urée et sels de l'urine normaux, mais variations inverses l'une de l'autre des graisses et de l'albumine dans l'urine de jour et dans celle de la nuit (graisses 0gr,75 et 3gr,50, albumine 8 grammes et 4gr,50); un autre cas de lipurie, compliquant un mal de Bright chronique, lui a donné 0gr,18 de graisses pour 2gr,40 d'albumine dans l'urine des 24 heures.

(1) Robin, *Leçons sur les liquides de l'organisme*, p. 477 et 727.
(2) Beale, *London microsc. Journ.*, janv. 1853, p. 1, 2.
(3) Eggel, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. VI, p. 424-430.
(4) Kletzinsky, *Heller's Archiv*, 1852, p. 287.
(5) Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IV, p. 407.
(6) Chabrié, *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XLV, p. 43, 1893.

Bouchardat (1) a observé, à Paris, le cas d'un Brésilien dont l'urine contenait, pour 1.000 :

Urée	18gr,8
Acide urique	0 3
Corps gras	13 0
Albumine	2 1
Acide benzoïque, créatine, sels	18 1
Eau	947 0

L'urine véritablement *chyleuse*, qui doit son aspect lactescent à de nombreux globules blancs en suspension, est encore plus rare que l'urine lipurique. Lehmann en a observé un seul cas.

CHOLESTÉRINE

$C^{26}H^{43}.OH$

Dans toutes les circonstances où les urines contiennent des corps gras en excès, et particulièrement dans la *lipurie*, les graisses sont accompagnées de cholestérine. Poehl (2) en a retiré jusqu'à 0,25 p. 100 de l'urine d'un épileptique traité par le bromure de potassium à haute dose.

La cholestérine reste comme résidu insoluble dans l'eau après la saponification par la potasse alcoolique de l'extrait éthéré de l'urine, et peut être caractérisée par la forme de ses cristaux obtenus en solution alcoolique, et par la réaction de l'acide sulfurique qui la colore en rouge, puis en bleu.

ACIDE LACTIQUE

$C^3H^6O^3 = CH^3—CH.OH—CO.OH.$

L'acide lactique (acide sarcolactique) ne paraît pas exister dans l'urine normale; mais on l'y a vu apparaître en très petite quantité après des marches forcées (Colasanti et Moscatelli) (3). Schultzen et Riess (4) en avaient constaté la présence depuis longtemps dans les cas d'intoxication phosphorée aiguë et d'atrophie jaune aiguë du foie, et, plus tard, Simon et Wibel (5) l'avaient trouvé dans la trichinose.

(1) Bouchardat, Pimélurie endémique des pays chauds, *Ann. de Thérapeut.*, Paris, 1862.
(2) Poehl, *Petersburger med. Wochenschr.*, t. 1877.
(3) Colosanti et Moscatelli, *Gaz chim*, t. XVII, p. 548, 1877, et *Chem. Centralbl.*, 1888, p. 758. — En 1890, Moscatelli, changeant d'opinion, a contesté que l'urine contienne de l'acide sarcolactique après un violent travail des muscles, et soutenu que le sarcolactate de zinc retiré de l'urine par Heuss (*Jahr. f. Th.* 1889, p. 213) n'est que de l'hippurate de zinc (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XXVII, p. 158, 1890.)
(4) Schultzen et Riess, *Chem. Centralbl.*, 1867, p. 678, et 1869, p. 681.
(5) Simon et Wibel, *Ber. d. deutsch. ch. Ges.*, t. IV, p. 139, 1871.

On a trouvé également l'acide lactique dans l'urine de l'ostéomalacie (Schmuziger) et de la leucémie (Salkowski, Nencki et Sieber). Dans les cas de diabète, l'urine des vingt-quatre heures peut donner jusqu'à 4gr,5 d'acide lactique; mais il provient dans ce cas de la fermentation de la glucose urinaire.

Araki (1) a constaté, à plusieurs reprises, la présence de l'acide lactique dans l'urine des lapins intoxiqués par l'oxyde de carbone.

Origine, rôle physiologique de l'acide lactique urinaire. — A l'état normal, l'acide lactique, qui est un des termes constants de la désassimilation de la substance musculaire en activité, n'apparaît pas dans les urines, sauf peut-être dans les cas de travail exagéré, ainsi qu'il semble résulter de l'observation de Colasanti et Moscatelli, parce qu'il est comburé dans l'organisme et transformé avec une rapidité extrême en acide carbonique et en carbonates qui peuvent rendre l'urine alcaline ; ainsi Lehmann (2) a observé sur lui-même que l'ingestion de 15 grammes de lactate de soude était suivie, déjà après 15 minutes, d'une émission urinaire alcaline.

A l'état normal, cet acide, qui provient des hydrates de carbone et aussi de l'albumine du muscle, constitue un produit de régression dont la combustion complète est effectuée dans le foie ; si le foie devient malade, la destruction de l'acide lactique est ralentie ou suspendue ; aussi est-ce dans les affections du foie que l'excrétion urinaire d'acide lactique atteint son maximum.

L'acide lactique ainsi éliminé par le rein exerce sur lui une action toxique manifestée par la sclérose et la décoloration de l'organe (Boix, Gouget) (3).

Extraction de l'urine. — L'urine concentrée par évaporation au bain-marie est précipitée par un excès d'alcool à 90°. Après 24 heures de contact, la solution alcoolique, décantée et filtrée, est évaporée à sirop, acidulée par l'acide sulfurique dilué, et épuisée à plusieurs reprises par l'éther qui entraîne l'acide lactique. Le liquide éthéré, distillé, laisse un résidu qu'on dissout dans l'eau et traite par quelques gouttes de sous-acétate de plomb qui précipite presque toutes les matières étrangères; on filtre et soumet le filtratum à l'action de l'hydrogène sulfuré pour éliminer l'excès de plomb, filtre à nouveau et évapore le liquide acide au bain-marie jusqu'à disparition de l'acide acétique. L'acide lactique reste sous la forme d'un peu de liquide sirupeux jaunâtre. On le caractérise en le transformant en sarcolactate de zinc qu'on fait cristalliser, et dont on détermine la forme cristalline, la solubilité, l'eau de cristallisation et, enfin, la proportion de zinc qu'il contient.

(1) Araki, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 8, 1894.
(2) Lehmann, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. XXV et XXVII.
(3) Gouget, *Gazette des hôpitaux*, nov. 1895, p. 1356.

ACIDE β-OXYBUTYRIQUE

$$C^4H^8O^3 = CH^3—CH.OH—CH^2—CO.OH$$

Cet acide, homologue supérieur de l'acide lactique, a été trouvé dans une urine diabétique par Külz (1) et Minkowski (2), peu de temps après que Stadelmann (3) eut signalé dans l'urine du diabète l'existence d'un de ses produits de décomposition, l'acide α-crotonique. C'est, en effet, dans les cas graves de diabète sucré qu'on le rencontre le plus fréquemment, bien qu'il ne soit pas spécial à cette affection et qu'on ait pu en constater la présence dans l'urine, à la suite du régime carné exclusif (Wolpe) (3), dans la rougeole et la scarlatine (E. Külz) (3), dans un cas de scorbut (Minkowski) (4). Minkowski ne l'a pas trouvé dans l'urine de nombreux fébricitants, laquelle était également exempte d'acétone.

L'acide oxybutyrique a été observé également dans l'inanition (Külz), dans le coma du cancer, toujours à côté de l'acide acétylacétique, mais en proportion extrêmement faible (Klemperer) (5); d'ailleurs, les deux acides ont fait défaut dans la plupart des cas de coma carcinomateux qu'on a pu observer.

Une seule fois, sur six expériences, Külz a trouvé l'acide oxybutyrique dans l'urine de cobayes dont la température était considérablement augmentée.

L'acide oxybutyrique est toujours accompagné, dans l'urine, de l'acide acétylacétique (ou de son produit de dédoublement, l'acétone) ; mais l'inverse n'est pas exact, l'urine pouvant contenir de l'acide acétylacétique sans acide oxybutyrique.

Il n'existe aucun rapport constant entre la proportion d'acide oxybutyrique et la richesse de l'urine en ammoniaque, acide acétylacétique ou acétone, et sucre (dans le diabète) (Wolpe) (6).

En dosant l'acide oxybutyrique au moyen de l'appareil de polarisation, Külz a trouvé, comme moyenne dans 11 cas de diabète, 31 grammes (extrêmes 19 et 50 grammes), et dans trois autres cas, respectivement 67, 100 et 223 grammes. Wolpe a obtenu les chiffres plus restreints de 15 à 16 grammes.

Dans un cas de diabète terminé par la mort, Hugounenq (7) a dosé, au polarimètre, l'acide oxybutyrique dans le sang qui en renfermait 4gr,27 au litre, et dans l'urine où il n'en trouvait que 4gr,48 au litre, à côté de l'acétone.

Extraction de l'urine. — C'est seulement quand l'urine contient de l'acide acétylacétique dont la présence est manifestée par la réaction du chlorure ferrique (coloration rouge violacée, devenant rouge brun par un excès de réactif)

(1) Külz, *Zeitch. f. Biol.*, t. XX, p. 161, 1884.
(2) Minkowski, *Arch. f. exper. Path.*, t. XVIII, p. 35 et 147, 1884.
(3) Stadelmann, *Arch. f. exper. Path.*, t. XVII, p. 438, 1883.
(3) Külz, *loc. cit.*, t. XXIII, p. 329, 1887.
(4) Minkowski, *loc. cit.*, t. XIX, p. 224, 1885.
(5) Klemperer, *Berl. klin. Wochensch.*. t. XL, p. 873, 1889.
(6) Wolpe, *Arch. f. exper. Pathol*, t. XXI, p. 138, 1886.
(7) Hugounenq, *Société de Biologie*, 1887, et *Maly's Jahresb.*, 1887, t. XVII, p. 430

qu'il y a lieu de rechercher l'acide oxybutyrique dans l'urine, laquelle, ainsi qu'on l'a dit, ne le contient pas forcément.

On procède a un essai préliminaire: l'urine sucrée est débarrassée de toute trace de sucre par la fermentation avec la levure de bière, filtrée, précipitée par la sous-acétate de plomb et l'ammoniaque, puis enfin examinée au polarimètre après concentration s'il est nécessaire; la présence de l'acide oxybutyrique n'est possible que si le liquide dévie à gauche (Külz). On applique, dès lors, à son extraction, soit le procédé de Minkowski qui le donne en nature, soit celui de Külz qui le transforme en acide α-crotonique par distillation au contact de l'acide sulfurique concentré.

Minkowski (1) prépare un extrait alcoolique de l'urine concentrée par évaporation, l'acidule et l'épuise à son tour par l'éther; le résidu de l'extrait éthéré, dissous dans l'eau, filtré, décoloré par un peu de noir animal, neutralisé par la soude, est ensuite évaporé à sirop épais; ce sirop, traité par quelques gouttes d'une solution concentrée de nitrate d'argent, se transforme, s'il contient l'acide cherché, en une bouillie de cristaux fins et aiguillés. Après purification par cristallisation dans l'eau chaude, le sel est examiné au polarimètre et consacré à une détermination de l'argent qu'il contient.

Pour obtenir l'acide libre, on décompose par l'hydrogène sulfuré sa combinaison argentique, évapore le liquide filtré, et traite le résidu sirupeux par l'alcool absolu qui détermine la séparation de l'acide oxybutyrique avec formation de quelques cristaux.

On peut doser avec une certaine exactitude l'acide oxybutyrique par la détermination du pouvoir rotatoire du résidu de l'extrait éthéré obtenu comme dans le procédé de Minkowski, en opérant sur un demi ou un litre d'urine (Wolpe) (2).

Propriétés de l'acide β-oxybutyrique. — L'acide oxybutyrique est un liquide incolore et inodore, sirupeux, non volatil à 100°, qui dévie à gauche la lumière polarisée:

$\alpha_{[D]} = -20°,6$ en solution à 9,8/100 (Minkowski)
$= -23°,4$ en solution à 1 — 5,5/100 (Külz)

Le pouvoir rotatoire paraît donc varier avec la concentration des solutions.

Il est monobasique et forme des sels bien définis et cristallisables, très solubles dans l'eau, dans l'alcool, insolubles dans l'éther. Les sels alcalins sont efflorescents, les sels des métaux lourds un peu hygroscopiques. Le chlorure ferrique ne les colore pas.

Le sel d'argent, desséché dans le vide, a pour formule $C^4H^7O^3Ag$; il cristallise en très fines aiguilles groupées en gerbes; sa solution aqueuse dévie encore à gauche:

$\alpha_{[D]} = -10°,1$ en solution à 4/100 (Minkowski).
$= -8°,64$ en solution à 1,4/100 (Külz).

(1) Minkowski, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVIII, p. 41, 1884.
(2) Wolpe, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 140, 1886.

L'ébullition avec l'eau ou l'acide sulfurique étendu le dédouble en eau et acide α-crotonique fusible à 71-72° (Stadelmann, Külz, etc.) :

$$\underset{\text{ac. β-oxybutyrique.}}{CH^3-CH.OH-CH^2-CO.OH} = H^2O + \underset{\text{ac. α-crotonique.}}{CH^3-CH:CH-COOH}$$

Une décomposition analogue se produit quand on chauffe au bain d'huile, sous pression, une solution aqueuse à 1 p. 100 d'acide oxybutyrique; l'acide α-crotonique, formé en quantité d'autant plus grande que la solution se concentre davantage, passe à la distillation (Araki, 1894).

L'acide chromique l'oxyde et le transforme en acétone (Külz, Minkowski (1), etc.) :

$$\underset{\text{ac. oxybutyrique.}}{CH^3-CHOH-CH^2-COOH} + O = \underset{\text{acétone.}}{CH^3-CO-CH^3} + CO^2 + H^2O$$

Mais, dans une phase intermédiaire, il paraît donner de l'acide acétylacétique :

$$\underset{\text{acide oxybutyrique.}}{CH^3-CH.OH-CH^2-COOH} + O = \underset{\text{ac. acétylacétique.}}{CH^3.CO-CH^2.COOH} + H^2O$$

Les microbes de la putréfaction le dédoublent d'abord en deux molécules d'acide acétique qui, lui-même, est transformé dans une seconde phase en méthane et acide carbonique (Araki) (2) :

$$\underset{\text{oxybutyrate calciq.}}{(C^4H^7O^3)^2Ca} + H^2O = \underset{\text{acétate de calcium.}}{(2C^2H^3O^2)^2Ca} + CO^2 + 2H^2$$

$$\underset{\text{acétate de calcium.}}{(C^2H^3O^2)^2Ca} + H^2O = \underset{\text{carbonate.}}{CO^3Ca} + CO^2 + \underset{\text{méthane.}}{2CH^4}.$$

Rôle physiologique, signification pathologique

La présence de l'acide oxybutyrique dans certains cas exceptionnels, presque tous pathologiques, en fait un élément anormal des urines. On ne sait rien de son origine.

L'apparition de cet acide dans les urines diabétiques est d'un intérêt capital pour le médecin, depuis que Minkowski a démontré qu'il y a une relation vraisemblable entre son apparition et le coma diabétique dont la valeur pronostique est si défavorable.

D'après Stadelmann (3), le coma du diabète serait provoqué par une intoxication acide, par l'empoisonnement du sang, par une quantité énorme d'acide oxybutyrique qui, ne rencontrant pas une quantité suffisante d'ammoniaque pour le saturer, détournerait les alcalis fixes de leur rôle normal et mettrait en liberté une quantité correspondante d'acides divers. De là, comme conséquence, l'indication

(1) Minkowski, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, t. XVIII, p. 42.
(2) Araki, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIX, p. 3, 1894.
(3) Stadelmann, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXVII.

de restituer au sang son alcalinité par l'ingestion ou l'injection intraveineuse de carbonates alcalins, ou l'ingestion des sels sodiques d'acides organiques (acide acétique, tartrique, citrique).

Cette théorie ingénieuse est restée cependant sans résultats sérieux dans ses applications thérapeutiques.

D'ailleurs, il est démontré aujourd'hui, contrairement à l'opinion émise par Stadelmann, que, dans le coma diabétique, l'augmentation des acides oxybutyrique et diacétique est accompagnée d'une augmentation de l'ammoniaque urinaire dont la quantité est doublée (Münzer et Strasser) et peut même atteindre le chiffre énorme de 4gr,64 par jour, la moyenne normale étant 0,75 (Wright) (1). Il est vrai que cette quantité, si forte qu'elle soit, peut être insuffisante pour saturer toute la quantité d'acide, ce qui permet à Hoppe-Seyler (2) de constater, une fois de plus, dans cette complication, une modification, dans la proportion des acides et des alcalis du sang, telle qu'on est en droit de conclure à une intoxication acide.

Minkowski a vu, dans quelques cas, une légère amélioration suivre l'injection alcaline ; il a observé aussi que l'urine des malades conservait sa réaction acide malgré la forte dose de carbonate sodique introduite dans le sang, ce qui paraît favorable à la théorie de Stadelmann ; enfin, il a démontré que ce ne sont pas les produits d'oxydation de l'acide oxybutyrique (acide acétylacétique, acétone) qui sont la cause de l'intoxication dans le coma diabétique, puisque, pendant cette période, l'acétone diminue plutôt qu'elle n'augmente.

Klemperer (3) a observé vingt et un cas de coma diabétique et constaté que tous les malades excrétaient beaucoup d'acides organiques dans les urines, mais aussi beaucoup d'ammoniaque ; après expérimentation sur neuf de ses malades, il conclut que le coma n'est pas dû à une intoxication acide, d'abord parce que l'administration des alcalins ne donne pas de résultats, et ensuite parce que les recherches sur la nutrition ont établi que des phénomènes comateux peuvent survenir après une exagération de la destruction des éléments azotés de l'économie dans d'autres maladies que le diabète, telles que l'anémie pernicieuse.

Kraus (4) a cité des cas de coma diabétique dans lesquels l'alcalinité du sang était réellement diminuée, comme le veut la théorie ; mais il en a vu d'autres, qui se sont d'ailleurs, pour la plupart, terminés par la disparition des accidents sans injection d'alcalins, et dans lesquels l'alcalinité du sang n'était pas modifiée ; dans les cas mortels, l'autopsie ne révélait aucune altération pouvant expliquer les accidents. Pour ce genre de coma, dans lequel il n'y a pas hyperacidité du sang, Stadelmann réserve le nom de PSEUDO-COMA.

Thomas (5) a fait remarquer qu'il y aurait sans doute lieu, pour résoudre le problème, de faire intervenir les toxines, substances très actives dont la proportion dans le sang est notablement accrue par les maladies graves ; il cite,

(1) Wright, *Jahr. f. Th.*, t. XXI, p. 404, 1891.
(2) Hoppe Seyler, *Berl. klin. Woch.*, 1892, n° 43.
(3) Klemperer, *Société de médecine interne de Berlin*, 6 mars 1895.
(4) Kraus, *Prag. Zeitsch. f. Heilk*, t. X, p. 149, 1889.
(5) Thomas, *Analyse des Harns*, de Neubauer et Vogel, 1890, 2e partie, p. 99.

à l'appui de cette théorie, l'expérience de Klemperer qui a pu rendre un chien diabétique et ensuite comateux, au moyen de la phloridzine (*Diabète phloridzinique*).

ACIDE ACÉTYLACÉTIQUE OU DIACÉTIQUE

$$C^4H^6O^3 = CH^3—CO—CH^2—CO.OH$$

Gerhardt (1) ayant découvert que certaines urines sont colorées en rouge violet par le chlorure ferrique avait attribué cette réaction à la présence de l'éther acétylacétique ; von Jaksch (2), Deichmuller (3) et Tollens (4) ont montré qu'elle est due non à l'éther, mais à l'acide diacétique lui-même.

L'acide acétylacétique n'existe pas dans l'urine humaine normale et n'y apparaît qu'à l'état pathologique, constituant la DIACÉTURIE de von Jaksch ; on le trouve dans les cas graves de diabète sucré, surtout à la période d'auto-intoxication, dans les cas d'alimentation carnée exclusive (Wolpe (5), Rosenfeld) (6), chez les adultes dans les fièvres malignes aiguës et principalement dans le stade d'éruption de la rougeole et de la scarlatine ainsi que dans les maladies infectieuses graves et sans fièvre, dans les fièvres infantiles continues et à température élevée ; la diacéturie est, pour les adultes, d'une valeur pronostique beaucoup plus grave que chez les enfants dont le processus fébrile se termine plus souvent d'une façon favorable.

L'acide acétylacétique passe de bonne heure dans l'urine du cancer stomacal et de la dyspepsie, surtout dans les cas d'auto-intoxication chez les buveurs.

Il s'est montré aussi dans l'inanition, qu'elle soit due à des affections de l'estomac (Siemens (7), Külz (8), etc.) ou consécutive à un empoisonnement aigu par l'acide sulfurique (Hoppe-Seyler) (9), ou soit observée chez l'individu sain (Müller) (10), auquel cas on le trouve déjà le premier jour du jeûne et très abondamment au troisième jour; il disparaît dès qu'on reprend l'alimentation.

Külz en a constaté également la présence dans l'urine de chiens et de cobayes inanitiés, au sixième jour. Albertoni (11) a prétendu que, chez le chien, la diacéturie s'accompagnait d'une réaction alcaline ou faiblement acide de l'urine ; par

(1) Gerhardt, *Wiener med. Presse*, t. XXVIII, 1865, et *Physiol. Chem.* de Hoppe-Seyler, p. 869.
(2) Von Jaksch, *Prag. med. Wochensch.*, 1880, 204, *Ueber Acetonurie et Diaceturie* Berlin, 1885, p. 118.
(3) Deichmüller, *Centralbl. f. klin. Med.*, t. I, 1882 ; *Ann. d. Ch.*, t. CCIX, p. 22, 1881.
(4) Tollens, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXVIII, p. 193, 1881.
(5) Wolpe, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 138.
(6) Rosenfeld, *D. med. Wochensch.*, 1885, p. 40.
(7) Siemens, *Arch. f. Psych. u. Nervenkr*, t. XIV, p. 593.
(8) Külz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXIII, p. 338, 1887.
(9) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VI, p. 478, 1883.
(10) Müller, *Berl. klin. Woch.*, 1887, p. 434.
(11) Albertoni, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVIII, p. 236.

contre, elle ne dépendrait en rien, chez l'homme, de la réaction du liquide urinaire (von Jaksch, Rosenfeld).

L'urine diacétique est toujours riche en acétone ; il n'existe aucune relation entre l'excrétion du sucre et celle de l'acide acétylacétique (von Jaksch, Wolpe) qui accompagne souvent l'acide oxybutyrique dont il est le dérivé, mais peut exister indépendamment de lui dans l'urine.

Extraction de l'urine. — Gerhardt a montré que la réaction du perchlorure de fer ne se produisait plus après ébullition de l'urine ou lorsqu'elle a été abandonnée vingt-quatre ou quarante-huit heures à elle-même ; cette altérabilité extrême de l'acide diacétique exige donc qu'on opère sur l'urine fraîchement émise.

1° On précipite l'urine par le perchlorure de fer sans excès tout le temps qu'il s'y forme un précipité phosphatique, filtre et additionne le liquide limpide d'un peu de chlorure ferrique qui fait apparaître, en présence de l'acide acétylacétique, une coloration rouge vin de Bordeaux.

La réaction n'est caractéristique qu'en l'absence des acides formique et acétique, salicylique, phénique, sulfocyanique, qui n'interviennent pas dans l'urine, des skatoxylsulfates et skatoxylcarbonates, et des divers composés qui sont éliminés par les urines après l'ingestion d'antipyrine, de kairine, de thalline, de quinanisol, lesquels donnent des colorations avec le sel de fer, colorations qu'on pourrait cependant, suivant von Jaksch (1) arriver à distinguer de celle de l'acide diacétique.

2° L'urine fortement acidulée par l'acide sulfurique est épuisée par agitation avec de l'éther. La solution éthérée, décantée et agitée avec un peu de chlorure ferrique très dilué, cède à celui-ci l'acide diacétique qui le colore en violet ou en rouge Bordeaux. La coloration est fugace, surtout à chaud.

La seule cause d'erreur sérieuse est, dans ce cas, la présence de l'acide salicylique qu'on peut enlever au préalable à l'urine au moyen de la benzine ou du chloroforme qui ne dissolvent pas l'acide diacétique.

Le résultat positif que peuvent donner les réactions précédentes est corroboré par la présence de l'acétone en quantité notable dans le produit de la distillation de l'urine ; mais il ne donne aucun renseignement sur la proportion d'acide diacétique qui est contenue dans l'urine.

L'acide diacétique a été préparé à l'état de parfaite pureté par Ceresole (2).

Propriétés. — Liquide sirupeux, incolore, inodore, hygroscopique, très acide, soluble dans l'eau et dans l'éther, décomposé déjà au-desssous de 100° en acétone et acide carbonique :

$$\underset{\text{Ac. diacétique.}}{CH^3.CO - CH^2.COOH} = \underset{\text{Acétone.}}{CH^3.CO.CH^3} + CO^2$$

Il déplace l'acide carbonique de ses combinaisons et forme des sels solubles dans l'eau, stables en solution diluée (sel potassique), décomposés lentement à

(1) V. Jaksch, *loc. cit.* et *Ueber acetonurie*, p. 110.
(2) Ceresole, *Ber. d. deutsch. chem. Ges.*, t. XV, 1826 et 1872, 1882.

froid, rapidement à chaud quand ils sont en solution concentrée, avec production d'acétone et de carbonate, et qu'on ne peut préparer sous forme solide.

La solution de l'acide diacétique ou de ses sels est colorée par le perchlorure de fer en violet, puis en rouge brun par un excès de réactif (Krukenberg) (1) ; le liquide coloré ne présente aucune bande d'absorption caractéristique, se conserve à froid moins de vingt-quatre heures, perd sa coloration rapidement à chaud ou par addition d'un acide minéral (von Jaksch).

Rôle physiologique, signification pathologique. — Nous n'avons qu'à répéter, pour l'acide diacétique, ce que nous avons dit pour l'acide oxybutyrique, puisque les conditions d'apparition sont les mêmes et que, d'autre part, le premier paraît un produit d'oxydation incomplet de l'acide oxybutyrique à côté duquel il se trouve le plus souvent, bien qu'on puisse le rencontrer seul dans l'urine. Il y a, entre ces deux acides et l'acétone, des liens très étroits qui suffisent à expliquer leur présence concomitante dans les urines pathologiques. Von Jaksch a démontré la toxicité de l'acide diacétique.

ACÉTONE

$$C^3H^6O = CH^3.CO.CH^3.$$

L'acétone a été trouvée par Petters (2), puis par Kaulich (3) dans l'urine diabétique ; von Jaksch (4) l'a ensuite extraite à l'état de pureté de l'urine normale de l'homme, du cobaye et du chat, puis, ultérieurement, de diverses urines pathologiques; enfin Deichmüller et Brieger retirèrent, par la distillation, de grandes quantités d'acétone de l'urine diabétique.

C'est à Gerhardt (5) que l'on doit la démonstration première de la présence de l'acétone dans l'urine diabétique qui se colore en rouge par le chlorure ferrique, réaction que l'on a attachée plus tard à la présence de l'acide acétylacétique (Tollens, von Jaksch, Deichmüller), lequel se décompose avec une facilité relative en acétate et acide carbonique. Il n'est pas prouvé, cependant, que l'acétone provienne exclusivement de l'acide diacétique; en effet, si von Jaksch a trouvé l'acétone dans le produit distillé d'urines colorées par le sel ferrique, il en a été de même pour d'autres urines qui ne donnaient rien avec le perchlorure de fer.

Extraction de l'urine. — L'acétone volatile à 56°,5 est extraite de l'urine par la distillation en présence d'une quantité modérée d'acide sulfurique, dont un excès pourrait la détruire (Albertoni); l'urine additionnée d'un peu d'acide sul-

(1) Krukenberg, *Verhandl. d. phys. med. Ges. zu Wurzbourg* (N. S.), t. XVIII, p. 196.
(2) Petters, *Prager Vjhrssch.*, t. LV, p. 81, 1857.
(3) Kaulich, *Prager Vjhrssch.*, t. LXVII, p. 58, 1860.
(4) Von Jaksch, *Ueber acétonurie Berlin*, 1885, p. 43, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. VI, p. 541, 1882, *Zeitsch. f. klin. Méd.*, t. V, p. 346, 1882.
(5) Gerhardt, *Wien. med. Presse*, t. XXVIII, p. 673, 1865.

furique est distillée et les produits volatils bien condensés par un réfrigérant de Liebig ; la plus grande partie de l'acétone se trouve dans le premier dixième de liquide recueilli. Dans une recherche qualitative, 250 centimètres cubes d'urine suffisent ; on recueille de 10 à 20 centimètres cubes de liquide distillé. Pour obtenir l'acétone pure, on opère sur un volume assez considérable d'urine, de 5 à 10 litres, en recueillant toujours le premier dixième qui passe à la distillation, et dont on extrait le corps cherché par distillation fractionnée à l'aide de l'appareil de Le Bel et Henninger.

Propriétés. — Nous n'avons, ici, qu'à insister sur les réactions spéciales de l'acétone.

1° *Réaction de l'iodoforme* (Lieben) (1), encore sensible avec 0gr,01 d'acétone en 1—3 minutes, avec 0gr,0001 en 24 heures, instantanée avec plus de 0gr,01, mais non caractéristique, puisqu'elle réussit avec l'alcool qui pourrait se trouver dans les produits de la distillation de l'urine, et avec l'acide lactique.

Gunning (2) a rendu la réaction de l'iodoforme caractéristique pour l'acétone, en remplaçant l'alcali fixe, potasse ou soude, par l'ammoniaque. Ni l'alcool (Gunning), ni l'aldéhyde (von Jaksch) ne donnent d'iodoforme dans ces conditions. En même temps que l'iodoforme, il se précipite une combinaison iodée noire instable et décomposée complètement en 24 heures ; on attendra donc ce temps pour laisser s'effectuer la purification spontanée de l'iodoforme produit par l'acétone. Au microscope, les cristaux d'iodoforme se reconnaissent à leur coloration jaune et à leur forme en paillettes hexagonales régulières.

2° *Réaction de Reynolds* (3), basée sur la dissolution, par l'acétone, de l'oxyde de mercure récemment précipité. On agite le liquide que l'on suppose contenir de l'acétone avec l'oxyde mercurique obtenu en précipitant une solution de sublimé par une solution alcoolique de potasse, et traite ensuite le filtratum par le sulfure d'ammonium qui décèle le mercure dissous. Cette réaction, caractéristique de l'acétone, d'après Gunning, réussirait aussi avec l'aldéhyde, d'après von Jaksch.

3° *Réaction de Legal* (4). — Le liquide acétonique additionné de quelques gouttes d'une solution récente et saturée de nitroprussiate de soude, puis alcalinisé par la soude, prend une coloration rouge rubis qui passe ensuite au jaune. Après saturation par l'acide acétique, le liquide repasse au rouge carmin, au rouge pourpre en présence de beaucoup d'acétone, puis vire en 48 heures au violet et au bleu. Limite de sensibilité : 0mgr,8 d'acétone.

Le paracrésol qui peut se trouver dans le produit de la distillation de l'urine acidulée se comporte comme l'acétone.

La créatinine donne la même réaction ; mais le liquide alcalin reste jaune après saturation par l'acide acétique, et vire ensuite, surtout à chaud, au vert, puis au bleu.

4° *Réaction indigotique de Penzoldt* (5). — On dissout quelques cristaux d'or-

(1) Lieben, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, Suppl. vol. VII, p. 236, 1870.
(2) Gunning, cité par Bardy, *Journ. de Pharm. et Chim.* (5) t. IV, p. 30, 1881.
(3) Legal, *Brezlauer ärztliche Zeitsch.*, 1883, nos 3 et 4.
(4) Voir Bardy, *Journ. de Ph. et Ch.*, *loc. cit.*, p. 30.
(5) Penzoldt, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIV, p. 132, 1883.

thonitrobenzaldéhyde dans l'eau chaude, mélange la solution refroidie au liquide examiné, et alcalinise l'ensemble par la soude. En présence de l'acétone, le liquide se colore d'abord en jaune, puis en vert, et enfin abandonne des cristaux d'indigo bleu (Bæyer et Drewsen) qu'on examine au microscope ou qu'on dissout par agitation dans le chloroforme qui se colore en bleu. Limite de sensibilité : 1mgr,6 d'acétone, au moins. La réaction se produit encore avec l'aldéhyde.

On a aussi préconisé la réaction de Chautard (1) (coloration rouge de la fuchsine en solution acidulée et décolorée par le bisulfite de soude); mais il est démontré aujourd'hui que l'acétone chimiquement pure et privée de toute trace d'aldéhyde ne recolore pas la fuchsine sulfonée (Villiers et Fayolle) (2).

Recherche de l'acétone dans l'urine. — Les urines riches en acétone ont une odeur caractéristique qui peut déjà les faire reconnaître. On peut caractériser directement l'acétone dans l'urine à l'aide des réactions de Legal et de Penzoldt; mais il faut, pour qu'elles réussissent, que l'urine soit assez riche en acétone, et l'on ne doit pas oublier que la première appartient également à l'acide acétylacétique. Il est infiniment préférable d'extraire l'acétone par la distillation, puis de soumettre le produit distillé $\left(\frac{1}{10}\text{ au maximum}\right)$ aux réactions de l'iodoforme et de l'oxyde mercurique, que l'on peut confirmer par celles de Legal et de Penzoldt, si l'on a assez de liquide.

L'acétone doit toujours être recherchée dans l'urine fraîche; elle peut provenir de la décomposition de l'acide acétylacétique pendant la distillation de l'urine acide, et peut ainsi être trouvée dans une urine qui n'en contenait cependant pas de préformée. C'est de cette façon que l'on explique le développement de l'odeur acétonique dans une urine qui ne sentait rien au moment de l'émission, et dans laquelle l'acide diacétique se décompose spontanément par le simple abandon à l'air.

Dosage de l'acétone. — On distille 100 centimètres cubes d'urine additionnés de 2 centimètres cubes d'acide acétique à 50 p. 100, et le produit est de nouveau redistillé avec 1 centimètre cube d'acide sulfurique au 1/8. Le liquide est agité avec 0cc,1 de solution normale d'iode et un peu de potasse; puis, par l'acide chlorhydrique, on libère l'iode non utilisé dans la production de l'iodoforme, et l'on en titre l'excès à l'aide de la solution normale d'hyposulfite de soude. — Sensibilité : 0gr,0035 à 0,004 p. 100 retrouvés, sur 0,005 mis en œuvre (Jolles) (3).

Présence de l'acétone dans l'urine, signification physiologique et pathologique

L'urine normale ne contient que des traces d'acétone, 0gr,01 au maximum dans les 24 heures (von Jaksch), de 0gr,006 à 0,018 d'après v. Engel; cette proportion

(1) Chautard, *Bull. de la Soc. chim.*, t. XLV, p. 85, 1886.
(2) Villiers et Fayolle, *J. de Pharm. et de Chim.*, t. XXX, p. 307, 1894.
(3) Jolles, *Wien. med. Wochensch.*, 1892, p. 17 et 18, et *Jahr. f. Th.*, 1892, p. 238.

peut monter jusqu'à 5 grammes dans les urines pathologiques. Markownikoff (1) a retiré 33 grammes d'acétone et 3 grammes d'alcool ordinaire de 73 litres d'urine d'un jeune garçon de seize ans atteint de diabète.

Le régime alimentaire exerce une influence manifeste sur l'excrétion de l'acétone, chez le chien (Baginsky) (2) aussi bien que chez l'homme (von Jaksch, Rosenfeld, Ephraïm, von Engel). Elle augmente surtout avec une nourriture riche en matières protéiques, de douze à treize fois la valeur primitive après 12 heures, de cinquante fois au bout de 24 heures, pour baisser après la suspension de la diète carnée (von Engel) (3). L'ingestion d'acides n'augmente pas l'élimination de l'acétone dans le cas de régime mixte, tandis que l'ingestion d'alcalis l'accroît notablement dans le cas de régime carné exclusif (Ephraïm) (4), ce qui explique l'augmentation de l'acétone chez les diabétiques quand on les soumet à ce dernier régime. C'est dans un cas semblable que Wolpe (5) a trouvé plus de 5 grammes par jour; mais cette acétone provenait aussi, pour une notable partie, de l'acide diacétique.

L'acétonurie pathologique a été observée dans les cas suivants :

1° Dans les fièvres de longue durée et à température élevée (ACÉTONURIE FÉBRILE, 0gr,5 d'acétone en 24 heures), telles que pneumonie, fièvre typhoïde, fièvres exanthémiques, rhumatisme articulaire, tuberculose aiguë, pleurésie, etc. La courbe de l'excrétion de l'acétone est à peu près parallèle à celle de la fièvre. Les enfants sont très sujets à l'acétonurie fébrile (Baginsky) (6);

2° Dans le diabète (ACÉTONURIE DIABÉTIQUE) à propos duquel von Jaksch a établi les distinctions suivantes : — *a*) cas légers, pas d'augmentation d'acétone qui reste à 0gr,01 — 0gr,02 à côté de 250 à 300 grammes de sucre dans les 24 heures ; — *b*) cas plus avancés dans lesquels l'urine, assez riche en acétone, ne donne pas la réaction du chlorure ferrique ; — *c*) enfin cas graves, avec imminence des accidents du coma diabétique, dans lesquels l'urine, très riche en acétone (2 à 5 grammes) et en sucre, donne la réaction du sel de fer; l'invasion du coma coïncide avec une énorme augmentation de l'acétone qui diminue ensuite pendant le coma (von Engel), mais peut de nouveau s'accroître peu à peu chez les malades gravement atteints, à mesure que la prostration s'accentue (Hirschfeld);

3° Dans les cachexies telles que la maladie d'Addison et certains cancers très avancés du tube digestif, et dans l'infection septique (Contejean);

4° Dans l'inanition (ACÉTONURIE D'INANITION) expérimentale ou de cause pathologique (maladies de l'estomac, catarrhe, dilatation, ulcère, gastro-entérites chroniques, obstruction de l'œsophage, etc.). Dans le cas du jeûneur Cetti, suivi par Müller (7), dès le troisième jour de jeûne, l'urine très riche en acide diacétique contenait une quantité colossale d'acétone dont le maximum d'excrétion fut atteint le cinquième jour ; la réaction du perchlorure de fer persista constamment

(1) Cité par Wurtz, *Chim. biologiq.*, p. 779.
(2) Baginsky, *Deutsch. med. Wochenschr.*, p. 27, 1887.
(3) Von Engel, *Zeitsch., f. klin. Med.*, t. XX, p. 514, 1892.
(4) Ephraïm, *Jahresb. f. Thierch.*, 1885, p. 467.
(5) Wolpe, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XXI, p. 145, 1886.
(6) Baginsky, *Arch. f. Kadrhlkde*, t. IX, 1888.
(7) Müller, *Berl. klin. Wochenschr.*, t. XXIV, p. 434, 1887.

jusqu'au premier jour d'alimentation où, brusquement, elle disparut. Lorenz (1) fait remarquer la fréquence de l'*acétonurie par troubles digestifs*, dans laquelle on trouve simultanément l'acétone et l'acide diacétique dans l'urine; quand les affections du tube digestif, estomac ou intestin, sont primitives, l'acétone existe constamment dans l'estomac et dans l'intestin (fèces); sa présence dans ces organes est, au contraire, extrêmement rare dans les maladies secondaires et particulièrement dans les affections nerveuses ;

5° Dans les psychoses avec agitation prononcée, où elle existe trente-sept fois sur quatre-vingt-onze cas (Rivano); de Bœck et Slosse (2) attribuent l'augmentation de l'acétone non à la psychose en elle-même, mais à la décomposition plus ou moins grande des albuminoïdes de l'organisme pendant les accès d'agitation ;

6° Dans les attaques d'éclampsie (ACÉTONURIE ÉCLAMPSIQUE) où l'on trouve énormément d'acétone, surtout chez les enfants atteints de convulsions, sans qu'elle ait son origine forcée dans ces convulsions, puisque, dans certains cas, on ne trouve que peu ou pas du tout d'acétone (Baginsky);

7° Dans la narcose chloroformique où l'on observe une excrétion d'acétone proportionnelle à la durée et à l'intensité de la narcose (Jufé) (3), ainsi que dans l'anesthésie plus ou moins prolongée, surtout chez les enfants, par d'autres agents tels que éther ordinaire, bromure d'éthyle, mélanges d'éther et de chloroforme, etc. (Backer) (4) ;

8° Dans certains cas de maladie de Bright où, tandis que l'albumine diminue dans l'urine, on voit y apparaître de grandes quantités d'acétone qui provoquent des accès d'asthme; c'est l'ASTHME ACÉTONIQUE de Pawinski (5) ;

9° Chez les femmes enceintes, dans les cas de fœtus mort et macéré (Vicarelli) (6).

On observe rarement l'acétonurie dans la prétendue ACÉTONHÉMIE; les malades sont alors apyrétiques, éliminent de grandes quantités d'acétone par les poumons et les urines qui donnent la réaction du chlorure ferrique. Dans les cas graves seulement, on observe des désordres nerveux, agitation cérébrale ou symptômes de dépression plus ou moins prononcés.

Lustig (7) a montré que l'extirpation du plexus cœliaque, sur des chiens et des cobayes, provoque une glucosurie transitoire avec acétonurie persistant jusqu'à la mort qui survient dans le coma.

Mode et lieu de production de l'acétone

L'ingestion de l'acétone à la dose de six grammes, chez l'homme, ne provoque aucun symptôme anormal, mais produit l'ivresse chez les animaux (Küssmaul) (8).

(1) Lorenz, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XIX, p. 18, 1891.
(2) De Bœck et Slosse, *Bull. d. l. Soc. d. med. ment. de Belgique*, 1891.
(3) Jufé, *Virchow-Hirsch's Jahresb.*, t. I, p. 254, 1887.
(4) Backer, *Arch. f. path. Anat. u. Physiol.*, 1895, t. CXL, p. 1.
(5) Pawinski, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1888, 50.
(6) Lustig, *Deutsch. med. Zeit.*, 1889,78.
(7) Vicarelli, *Prager med. Woch.*, 1893, n°s 33 et 35.
(8) Küssmaul, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XIV, p. 30, 1874.

A dose plus élevée, surviennent les accidents de l'acétonhémie expérimentale (Tappeiner), et l'on trouve que la dose mortelle, pour le chien, est de 6 à 8 grammes par kilogramme de poids vif (Albertoni) (1); les symptômes principaux de l'intoxication consistent en lésions rénales avec albuminurie (Pisenti) (2). Par conséquent, bien que Frerichs (3), Le Nobel, Dreschfeld, Lépine (4), etc., aient soutenu que l'acétone ne produisait pas d'effets toxiques chez l'homme, nous admettrons avec Küssmaul, Foster, Tappeiner, Penzoldt, etc., qu'elle est un poison, *à dose suffisante*, et peut expliquer par sa présence les accidents du coma. D'ailleurs, Conti (5) a trouvé que les urines riches en acétone sont ordinairement hypertoxiques.

Mais où prend-elle naissance et aux dépens de quel principe constituant de l'organisme animal? On a soutenu que l'acétone se produirait dans l'intestin par un processus de fermentation anormal, mais on ne sait aux dépens de quo (Cantani, Petters et Kaulich). Bierner-Jœnicke et Kaulich (6) ont établi, d'une manière irréfutable, que l'introduction de la diète carnée dans le cours du diabète était toujours suivie d'une diacéturie; puis Rosenfeld (7) a démontré que l'acétonurie accompagnait la diacéturie, tantôt plus faible, le plus souvent plus intense. Cette association intime dans l'excrétion des deux substances, acide diacétique et acétone, dans l'alimentation carnée pure, association vérifiée par Rossbach en 1887, n'est pas seulement apparente pour la totalité des urines des vingt-quatre heures, mais se poursuit constamment quand on examine toutes les deux heures l'urine d'un diabétique mis à la diète carnée pure ou au régime mixte. D'ailleurs, on n'observe, dans le diabète, aucune relation entre l'excrétion de l'acétone et celle du sucre, tandis qu'au contraire, des variations de même sens se produisent pour l'acétone et l'azote total (Wright) (8).

Bien plus, l'addition d'une quantité de 50 à 100 grammes de certains hydrocarbonés à l'alimentation quotidienne, tels que glucose, lactose, saccharose, mannite qui sont, d'ailleurs, complètement comburés dans l'organisme du malade, détermine une diminution et même la disparition de l'acétone dans les cas de diabète pas très graves (Hirschfeld) (9). Dans les cas très graves où les hydrocarbonés ne sont plus utilisés en totalité, l'acétonurie persiste, d'après le même auteur ; cependant von Engel (10) a vu, dans des cas très graves de diabète accompagnés d'une excrétion moyenne de 2gr,3184 d'acétone, cette acétone ne pas augmenter sous l'influence du régime carné ni être influencée par de fortes doses d'alcalins, mais diminuer sous l'influence d'une alimentation pauvre en substances protéiques, riche, au contraire, en hydrocarbonés, qui ne provoquait pas d'augmentation de la glucose urinaire. Il en est de même chez l'homme sain

(1) Albertoni, *Archiv. ital.*, 1884.
(2) Albertoni et Pisenti, *Arch. ital.*, 1887, t. XI, p. 2 et 3.
(3) Frerichs, *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1883.
(4) Lépine, *Rev. médic.*, 1887.
(5) Conti, « Sull'acetonuria », *Riforma*, sept. 1893.
(6) Bierner-Jœnicke, *D. Arch. f. klin. Med.*, 1882, t. XXX.
(7) Rosenfeld, *D. med. Wochenschr.*, 1885, p. 40.
(8) Wright, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 404, 1891.
(9) Hirschfeld, *Deutsch., med. Woch.*, 1893, n° 38.
(10) Von Engel, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XX, p. 514, 1892.

soumis au régime carné (Ephraïm). Il en résulte que l'*acétonurie est une conséquence du régime carné, aussi bien chez le diabétique que chez l'homme bien portant*, par suite, comme le dit Baker à propos de l'acétonurie d'origine anesthésique, d'une suractivité imprimée à la désassimilation des principes azotés de l'organisme.

Mais la marche de l'acétonurie est différente dans les deux cas; chez l'homme sain, elle ne se manifeste que quarante-huit heures après l'établissement de la diète carnée et d'abord sans diacéturie, tandis que, chez le diabétique, l'acétonurie apparaît immédiatement et accompagnée de diacéturie.

L'acétone ne peut donc dériver des hydrates de carbone, mais seulement des matières albuminoïdes; et ce qui a lieu dans le régime carné se produit encore dans l'inanition, dans les fièvres, les cachexies diverses; ainsi s'explique l'acétonurie des cancéreux, des débilités, etc. Mais il ne faut pas oublier que, comme le dit von Jaksch, l'acétone est un [produit d'oxydation de l'acide β-oxybutyrique et de l'acide glycuronique.

Tous les composés que nous avons déjà étudiés et qui se rattachent à l'acétone, tels que l'acide diacétique et l'acide β-oxybutyrique, etc., sont considérés, ainsi qu'elle, par certains auteurs, comme des résidus de la combustion imparfaite de la glucose, par d'autres [Fr. Müller, von Jaksch (1), Ebstein (2), von Engel (3) et von Noorden (4)], comme les produits d'une destruction exagérée des matériaux albuminoïdes de nos tissus. L'expérience du régime carné aussi bien chez le diabétique que chez l'homme sain, et l'apparition de l'acétone dans les urines des femmes enceintes avec fœtus macéré, laquelle disparaît complètement au quatrième jour qui suit l'expulsion du fœtus (Vicarelli), donnent raison à ces derniers, et démontrent qu'il s'agit là d'une véritable auto-intoxication.

Acétonurie expérimentale. — Bœri (5) a provoqué l'acétonurie par l'ingestion de substances destructrices du sang, comme la pyrodine, sans modification de l'alcalinité du sang; aussi admet-il que la diminution de l'alcalinité du sang et l'acétonurie constituent, chez les diabétiques, des symptômes communs d'une auto-intoxication qui les provoque parallèlement.

L'acétonurie accompagnée de glucosurie et d'albuminurie est consécutive à l'extirpation ou à la dégénérescence provoquée du plexus solaire (Lustig) (6), ainsi qu'à des lésions variées du système nerveux central (Oddi) (7); mais Contejean (8) n'admet pas la spécificité de cette acétonurie par lésion nerveuse chirurgicale, parce que l'acétone se montre dans les urines dans les processus pathologiques les plus divers, particulièrement dans l'infection septique.

(1) Von Jaksch, *Ueber Acetonurie u. Diaceturie*, 1885.
(2) Ebstein, *Le Diabète*.
(3) Von Engel, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XX, 1892.
(4) Von Noorden, *Lehrbuch. der Pathol. des Stoffwechsels*, Berlin, 1893.
(5) Bœri, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 519, 1892.
(6) Lustig, *Riv. gen. ital. di chir. med.*, 1891, n°s 12 et 13, et *Centr. f. klin. Med.*, 1892, n° 31.
(7) Oddi, *Centralbl. f. Physiol.*, t. VI, n° 1, 1892.
(8) Contejean, *Arch. de Physiol.*, t. XXIV, p. 710, 1893.

Relations de l'acétone avec les acides acétylacétique et oxybutyrique

Minkowski (1) ayant pu transformer l'acide β-oxybutyrique en acétone, au moyen de l'acide chromique, en conclut à la production vraisemblable de l'acide acétylacétique comme terme intermédiaire, ainsi que le montrent les formules suivantes :

$$\underset{\text{Ac. β-oxybutyrique.}}{CH^3—CHOH—CH^2—COOH} + O = \underset{\text{Ac. acétylacétique.}}{CH^3.CO—CH^2.COOH} + H^2O$$

$$\underset{\text{Ac. acétylacétique.}}{CH^3.CO—CH^2.COOH} = \underset{\text{Acétone.}}{CH^3.CO.CH^3} + CO^2$$

Cependant Albertoni (2) n'a pu constater la transformation de l'acide β-oxybutyrique en acétone urinaire après son administration à des animaux.

Plus tard, Wolpe (3), étudiant l'élimination des deux corps par l'urine, n'a jamais observé de parallélisme entre les quantités d'acide oxybutyrique et d'acétone, mais, au contraire, a plusieurs fois constaté des variations inverses entre les deux corps, ce qui est en harmonie parfaite avec le résultat précédent de Minkowski.

Enfin Araki (4) a fait ingérer de l'acide β-oxybutyrique à divers animaux, lapins, chiens, grenouilles, et démontré que, de même que dans l'expérience du laboratoire, cet acide est oxydé dans l'organisme animal et transformé en acétone avec, sans doute, l'acide diacétique comme terme intermédiaire.

Il existe donc entre ces trois corps, acide β-oxybutyrique, acide diacétique et acétone, d'étroites relations qui expliquent leur présence le plus souvent simultanée dans les urines pathologiques et dans celles qui suivent le jeûne rigoureux ou le régime carné exclusif. La production de ces acides en quantité exagérée est manifestée par l'augmentation énorme de l'ammoniaque urinaire qui atteint 4gr,64 en vingt-quatre heures, contre la moyenne normale de 0gr,75 (Wright).

ACIDE GLYCURONIQUE

$$C^6H^{10}O^7 = CHO—(CH.OH)^4—CO.OH$$

L'acide glycuronique, qui ne diffère de la glucose que par la transformation de la caractéristique alcoolique —CH^2OH en caractéristique acide—COOH, est un corps à fonctions mixtes, aldéhyde, acide et alcool, qui se trouve dans les

(1) Minkowski, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVIII, p. 42.
(2) Albertoni, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVIII, p. 238.
(3) Wolpe, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 153.
(4) Araki, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 1-12, 1894.

urines sous la forme d'éthers glucosides résultant de sa combinaison avec les alcools de la série grasse et de la série aromatique.

La première de ces combinaisons éthérées, dont l'existence ait été reconnue, est l'*acide urochloralique* (*acide trichloréthylglycuronique*) découvert par Musculus et de Mering (1); Jaffé (2) a ensuite démontré l'existence vraisemblable de l'acide glycuronique qui fut préparé en partant de l'acide camphoglycuronique extrait de l'urine du chien, et étudié par Schmiedeberg et Meyer (3); ces derniers déterminèrent ensuite la constitution de ses éthers; il fit encore l'objet des recherches de Spiegel, Külz et surtout Thierfelder (4).

Les combinaisons de l'acide glycuronique que l'on trouve dans les urines normales se divisent en deux groupes, suivant qu'elles sont exemptes ou non d'azote. Le premier renferme les combinaisons avec l'indoxyle, le skatoxyle, les phénols divers, etc.; dans le second, l'on ne connaît que l'acide uramidoglycuronique qu'il ne faut pas confondre avec les sels d'urée que forment quelquefois les acides organiques dans l'urine, et dont l'ébullition avec l'eau de baryte fournit, outre une nouvelle combinaison non azotée de l'acide, de l'ammoniaque et du carbonate de baryum.

Propriétés de l'acide glycuronique. — Liquide sirupeux, soluble dans l'eau et dans l'alcool, et *dextrogyre;* par la chaleur, il se déshydrate en présence de l'eau et donne 20 p. 100 d'un anhydride lactoné répondant à la formule $C^6H^8O^6$, dont Fischer et Piloty (5) ont effectué la synthèse en réduisant l'acide saccharique par l'amalgame de sodium.

Cet anhydride, GLYCURONE, cristallise en tables incolores, épaisses et clinorhombiques, qui fondent à 167° sans décomposition; il est facilement soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, possède une saveur sucrée et un peu amère. Ses solutions sont dextrogyres, et le pouvoir rotatoire qui, suivant Thierfelder, paraît variable avec la concentration, a été cependant trouvé, par cet auteur, égal en moyenne à $\alpha[D] = + 19°,4$ pour des solutions variant de 5 à 14 p. 100, et au même chiffre, par Külz, pour une solution à 3 p. 100.

Stable quand il est bien sec, l'anhydride glycuronique devient brun et tombe en déliquium au contact de l'air humide et surtout d'une trace d'acide étranger; sa solution aqueuse, stable à froid, s'hydrate en partie et régénère l'acide glycuronique à la température du bain-marie. La même transformation s'effectue au contact des acides et des bases ou de leurs carbonates. L'ébullition prolongée de la solution le décompose avec production de dérivés ulmiques bruns.

Acide monobasique, l'acide glycuronique forme des sels bien définis, solubles dans l'eau, et cristallisables au moins pour les alcalins.

Le mélange en solution aqueuse d'une molécule d'acide glycuronique avec neuf molécules de chlorure de benzoyle et douze molécules de soude NaHO, donne naissance à un précipité visqueux d'*acide dibenzoylglycuronique*

(1) Musculus et von Mering, *Ber. d. chem. Ges.*, t. VIII, p. 662, 1875.
(2) Jaffé, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 59, 1878, 1879.
(3) Schmiedeberg et Meyer, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 422, 1879.
(4) Thierfelder, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 388, 1887, et t. XIII, p. 275, 1889.
(6) Fischer et Piloty, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, t. XXIV, p. 521, 1891.

$C^6H^8O^7$ — $(CO.C^6H^5)^2$, insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool surtout à chaud, fusible à 107° et à une température inférieure à 100° sous une couche d'eau, qui réduit la liqueur cupro-potassique (Thierfelder).

La phénylhydrazine forme, avec l'acide glycuronique comme avec la glucose, une combinaison qui se sépare lentement sous la forme de belles aiguilles jaunes (Thierfelder).

Le glycuronate de potassium peut se combiner avec une molécule d'aniline (et élimination de H^2O) et avec deux molécules d'aniline ou une seule de toluylèndiamine (et perte de $2H^2O$), sous la forme de combinaisons cristallisables et lévogyres, encore analogues à celles que forme la glucose (Thierfelder).

Chauffé longtemps au contact d'une solution concentrée de potasse, il est décomposé en pyrocatéchine et acide protocatéchique, toujours comme la glucose, mais, en outre, en acide oxalique au lieu d'acide lactique (Thierfelder).

L'acide et son anhydride réduisent les solutions alcalines d'oxyde de cuivre et de bismuth, ainsi que l'azotate d'argent ammoniacal et la solution d'indigo, ce qui tient à son rôle d'aldéhyde. Le pouvoir réducteur à l'égard de la liqueur cupro-potassique est le même que celui de la glucose.

Les oxydants faibles (brome) transforment l'acide glycuronique en acide saccharique $COOH—(CHOH)^4—COOH$; l'acide chromique décompose profondément sa molécule en acides carbonique et formique et en acétone. Ces dernières réactions fixent sa constitution en tant qu'acide monobasique, quatre fois alcool secondaire et une fois aldéhyde comme la glucose.

La fermentation vaseuse de l'acide glycuronique le décomposerait, d'après Thierfelder, en acide carbonique, acide lactique et acétique ; l'acide lactique donnerait à son tour de l'acide acétique, de l'acide carbonique et de l'hydrogène, et l'acide acétique lui-même de l'acide carbonique et du méthane, d'où, en fin de compte, le dégagement observé de gaz carbonique, hydrogène et des marais.

Combinaisons éthérées ou conjuguées de l'acide glycuronique

L'acide glycuronique forme, avec un grand nombre de corps de la série grasse et de la série aromatique, particulièrement les alcools et les phénols, des combinaisons éthérées qui *se produisent exclusivement dans l'économie animale*, du moins jusqu'à présent, après l'ingestion des dérivés alcooliques ou phénoliques, et sont excrétés par les urines. Le même phénomène suit l'absorption de certains hydrures de carbone et d'aldéhydes qui sont, au préalable, transformés en alcool par oxydation ou réduction. Les nombreuses expériences faites à ce sujet ont été effectuées sur le chien, le cobaye, et même sur l'homme, et l'on a observé que les diverses espèces ne produisaient pas indifféremment tous les dérivés conjugués de l'acide glycuronique.

Parmi les nombreux acides glycuroniques conjugués que l'on a pu ainsi retirer de l'urine, nous ne citerons que les principaux : les *acides trichloréthylglycuronique* (acide urochloralique) et *trichlorobutylglycuronique* (acide urobutyl-

chloralique) obtenus chez le cobaye après ingestion des alcools ou aldéhydes trichlorés correspondants, par Musculus et de Mering (1).

Après la chloroformisation, l'urine dévie à gauche et réduit la liqueur cupro-potassique (von Mering) ; elle devrait contenir l'*acide trichlorométhylglycuronique* et non l'acide urochloralique que l'on admet s'y former dans ce cas, mais que Külz (2) n'a cependant pu retirer de l'urine.

On a extrait de l'urine les conjugués de l'acide glycuronique avec les composés aromatiques suivants: benzol et phénol (*acide phénolglycuronique*), thymol, hydroquinone et résorcine, naphtaline et naphtol (*acide naphtolglycuronique*), menthol, bornéol, camphre (*acide camphoglycuronique*), térébenthine (*acide terpènglycuronique*), acétophénone, acétanilide, paramidophénol, crésol, thymol, gaïacol, chlorophénol, nitrobenzine, acide et aldéhyde benzoïque, indol, skatol, kairine, morphine, etc. Ces conjugués dévient tous à gauche et réduisent, pour la plupart, les solutions alcalines d'oxydes métalliques.

Des composés précédents, beaucoup comme le phénol, la kairine, ne sont transformés en conjugués glycuroniques qu'après que tout l'acide sulfurique disponible est lui-même passé à l'état d'acide sulfoconjugué du phénol ingéré ; d'autres, au contraire, comme le naphtol, l'indol, le skatol sont éliminés exclusivement sous la forme de conjugués glycuroniques.

Propriétés générales des acides conjugués glycuroniques. — Les acides conjugués glycuroniques sont tous monobasiques et lévogyres. Ils se dédoublent, par hydratation, en acide glycuronique et en alcool ou phénol, à la température ordinaire (acide terpènglycuronique) ou à 100°, ou bien seulement au contact de la vapeur d'eau surchauffée ; l'ébullition avec les acides dilués produit le même effet :

$$\underset{\text{Acide campho-glycuronique.}}{C^{16}H^{24}O^{8}} + H^{2}O = \underset{\text{Campherol.}}{C^{10}H^{16}O^{2}} + \underset{\text{Acide glycu-ronique.}}{C^{6}H^{10}O^{7}}$$

Ils sont donc absolument comparables aux glucosides et, comme ces derniers, se dédoublent dans les mêmes conditions mais, en donnant, au lieu de glucose, son dérivé par oxydation.

Les uns réduisent les solutions alcalines d'oxyde cuivrique et de divers oxydes métalliques (acide urochloralique), tandis que d'autres sont dépourvus d'action réductrice (acides butylchloralique, phénylglycuronique, camphoglycuronique) ; quelques-uns maintiennent l'oxyde cuivrique en solution au contact des alcalis. Les acides urochloralique, naphtol-, bornéol-, mentholglycuronique sont précipités par le sous-acétate de plomb, l'acide camphoglycuronique ne l'est pas.

Présence des acides conjugués glycuroniques dans l'urine normale

L'urine humaine normale possède un certain nombre de propriétés que l'on ne peut expliquer que par la présence des dérivés éthérés de l'acide glycuronique.

(1) Musculus et v. Mering, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. VIII, p. 662, 1875.
(2) Külz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 157.

L'urine normale dévie à gauche le plan de polarisation ; cette observation, due à Haas (1), a été confirmée ensuite par les nombreuses expériences de Johannowski (2), Galippe (3) et Külz (4).

Pour l'urine moyenne, la déviation est très faible, de 0°,05 à 0°,17 (Haas), de 0°,01 à 0°,18 (Johannovski) ; elle est plus forte pour l'urine de la nuit que pour celle de la journée (Haas).

L'urine des animaux agit comme celle de l'homme ; il en est de même des urines pathologiques, et, dans huit cas sur cinquante-deux de diabète, Külz a précipité de l'urine, par le sous-acétate de plomb et l'ammoniaque, une *substance lévogyre* bien différente de l'acide β-oxybutyrique.

Haas a étudié les propriétés de cette matière lévogyre encore indéterminée : elle n'est pas volatile et se concentre, au contraire, par évaporation de l'urine, dont l'action rotatoire s'accroît par sa concentration. L'urine concentrée à sirop cède la substance active à l'alcool, au noir animal qui ne la restitue qu'en partie à l'eau distillée. Ses solutions sont toujours lévogyres, quelle que soit leur réaction ; cependant l'urine, très fortement alcalinisée par le carbonate de soude, donne un filtratum inactif qui reprend la déviation gauche par acidulation. Elle n'est précipitée que par le sous-acétate de plomb ammoniacal, et non par le sel plombique seul, neutre ou basique ; le précipité plombique, transformé par l'hydrogène sulfuré en sulfure de plomb, ne cède qu'à l'eau chaude, mieux encore à l'alcool, une substance dextrogyre, tandis que le liquide froid dans lequel s'est formé le sulfure métallique est sans action sur la lumière polarisée. Les solutions de la matière dextrogyre extraite du sulfure de plomb sont colorées en jaune brun par l'acide azotique ou la soude caustique et, en présence de cette dernière, maintiennent en dissolution beaucoup d'hydrate cuivrique qui n'est pas réduit à chaud.

Galippe a observé, de son côté, que l'acétate de mercure diminue le pouvoir rotatoire gauche de l'urine normale.

L'urine des herbivores se différencierait, d'après Külz, de celle de l'homme, en ce que la rotation gauche, qui n'est pas modifiée par l'acétate de plomb, diminue déjà par addition de sous-acétate pour disparaître encore complètement par addition finale d'ammoniaque ; ce qui paraîtrait indiquer la présence de plusieurs substances associées dans l'urine.

Éthers glycuroniques de l'urine normale

Les dérivés conjugués de l'acide glycuronique que l'on peut s'attendre à rencontrer dans l'urine normale sont les acides phénol-, indoxyl-, et skatoxylglycuronique qui ne sont encore que très imparfaitement connus.

1° *Acide phénolglycuronique*. — Schmiedeberg (5) a retiré, de l'urine d'un chien

(1) Haas, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1876, p. 149.
(2) Johannowski, *Arch. f. Gynœkol.*, t. XII, 1877.
(3) Galippe, *Gaz. med. de Paris*, 1880, p. 259.
(4) Külz, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 166, t. XXIII, p. 338.
(5) Shmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XIV, p. 307, 1881.

qui avait absorbé de la benzine, une certaine quantité d'un mélange d'éthers glycuroniques, dont un cristallin et exempt d'azote ; la plus grande partie du mélange était constituée par un acide azoté, sirupeux, ne donnant aucun sel cristallisé ; la solution se décomposait en phénol et acide glycuronique par l'ébullition avec 8 à 10 p. 100 d'un acide minéral.

Après ingestion de phénol, l'urine de cobayes a fourni à Külz (1) un acide conjugué lévogyre, non azoté, sublimable et cristallisé, ne réduisant pas l'oxyde cuivrique, et encore dédoublé par les acides étendus en phénol et acide glycuronique. Ce conjugué ne semble pas toxique et apparaît encore dans les urines, même après l'ingestion de sulfate de soude ou d'acide sulfurique dilué avec le phénol.

L'acide phénolglycuronique paraît beaucoup plus facilement dédoublé par hydratation, en ses éléments générateurs, que l'acide phénolsulfurique ; aussi doit-on lui attribuer le phénol que l'on peut extraire par simple distillation de l'urine sans addition d'acides.

2° *Acide indoxylglycuronique.* — Après ingestion d'indol, l'urine des cobayes devient nettement lévogyre (Külz); il en est de même après absorption d'acide orthonitrophénylpropiolique, et l'urine réduit fortement l'hydrate cuivrique (Hoppe-Seyler) (2). La substance active est beaucoup moins stable que l'acide indoxylsulfurique, et se décompose rapidement pendant la fermentation ammoniacale de l'urine exposée à l'air, en abandonnant une assez grande quantité d'indigo cristallisé, absolument indépendante de l'acide indoxylsulfuré ; Baumann a confirmé l'observation de Hoppe-Seyler. C'est à Schmiedeberg que l'on doit la première idée de la formation, dans ces conditions, d'un acide indoxylglycuronique.

3° *Acide skatoxylglycuronique.* — L'absorption du skatol, chez le chien, est suivie de l'émission d'une urine fortement lévogyre, réduisant la liqueur cupropotassique et contenant à la fois les dérivés conjugués de l'acide glycuronique et de l'acide sulfurique. L'urine, jaune rougeâtre au moment de l'émission, plus rouge à la surface, devient rouge foncé par l'addition d'acide chlorhydrique, et se fonce encore plus à chaud, puis passe enfin au violet. On n'a pu encore isoler l'acide skatoxylglycuronique (Mester) (3).

Extraction des acides conjugués glycuroniques

On n'a réussi à constituer des méthodes d'extraction des éthers glycuroniques que pour ceux qui dérivent de principes étrangers à l'organisme, et non pas pour ceux qui existent normalement dans l'urine de l'individu sain. Schmiedeberg a obtenu l'acide phénolglycuronique, consécutif à l'ingestion de benzol, par le procédé qui lui avait servi à l'extraction de l'acide camphoglycuronique, et Külz a appliqué, à ce même éther phénolique résultant de l'ingestion du phénol, la méthode qui lui avait fourni l'acide urochloralique.

(1) Külz, *Pflüger's Arch.*, t. XXX, p. 485.
(2) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VII, p. 179 et 425, 1882-1883.
(3) Mester, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 132, 1888.

On peut employer le procédé suivant indiqué par Huppert : l'urine, ou mieux son extrait alcoolique, débarrassé d'alcool, est précipité successivement par l'acétate et le sous-acétate de plomb, puis, en cas de besoin, par ce dernier additionné d'ammoniaque. Le précipité plombique, lavé à l'eau, est décomposé par le carbonate d'ammonium ; ce liquide filtré est chauffé avec de l'eau de baryte jusqu'à disparition de toute l'ammoniaque ; l'excès de baryte est éliminé par un courant d'acide carbonique ; enfin la solution est précipitée par l'alcool. Le précipité (*a*) renferme le sel barytique glycuronique-conjugué, quelquefois mélangé à un sel sulfoconjugué ; on précipite la baryte par l'acide sulfurique, filtre et porte à l'ébullition le liquide additionné d'un léger excès d'acide sulfurique étendu pour décomposer les acides conjugués, précipite l'acide sulfurique par la baryte, filtre encore et traite le filtratum par un excès d'eau de baryte qui précipite l'acide glycuronique à l'état de sel basique. Au lieu d'employer l'acide sulfurique, on peut décomposer l'acide conjugué en maintenant une heure sa solution au contact de l'eau à 140°, sous pression, et précipitant directement par la baryte ; mais alors le liquide retient toujours un peu d'acide conjugué non dédoublé. Le sel barytique basique est lavé à l'eau de baryte, puis décomposé par l'acide sulfurique dilué, et la solution est examinée au point de vue de son action sur la lumière polarisée et sur la liqueur cupro-potassique qui démontrent la présence de l'acide glycuronique.

Il s'agit ensuite d'en établir l'existence en tant qu'acide conjugué ; et, pour cela, après avoir reconnu tout d'abord l'absence d'un sulfoconjugué dans le précipité barytique (*a*) dont une partie ne doit pas précipiter par le chlorure de baryum après ébullition avec l'acide chlorhydrique, on démontre la présence du phénol par la distillation avec l'acide chlorhydrique qui dissocie l'acide conjugué glycuronique ; quant à l'indol et au skatol, on les caractérise par la réaction de l'indican de Jaffé.

La déviation à gauche et l'action réductrice de l'urine ne suffisent pas pour admettre la présence d'un acide conjugué-glycuronique qui ne devient que plus probable quand on peut extraire de l'urine une proportion notable de phénol ou de substance analogue, coïncidant avec une faible quantité de dérivés sulfoconjugués (Huppert) (1).

Origine, rôle physiologique des acides glycuroniques conjugués

On peut admettre que les éthers glycuroniques résultent d'une oxydation incomplète de la glucose physiologique dans l'économie, laquelle s'arrête à la phase d'acide glycuronique, son premier produit d'oxydation, sous l'influence des dérivés nombreux tels que phénols, phénétols, camphres, chlorals, etc., qui ralentissent le mouvement nutritif et l'assimilation de l'oxygène, et avec lesquels l'acide formé s'unit sous la forme de composés copulés complexes excrétés sous cette forme définitive par les urines (A. Gautier) (2).

(1) Huppert, *Anal. des Harns* de Neubauer et Vogel, 1890, p. 124.
(2) A. Gautier, *Chimie biologique*, 1890, p. 289.

Il y aurait, dans cette synthèse spéciale à l'économie animale, un moyen d'assurer l'élimination des nombreux produits introduits dans l'organisme.

D'ailleurs, la transformation de l'excès du phénol ingéré en acide phénolglycuronique prouve que l'acide glycuronique est un élément constant de l'urine normale destiné à assurer l'élimination de nombreux dérivés de la série grasse, et surtout de la série aromatique; il doit trouver son origine dans la minime quantité de glucose que paraissent contenir toutes les urines normales, ou plutôt se former aux dépens de cette glucose dans le sang. Car on ne sait rien, ni du lieu où se produisent l'acide glycuronique et ses conjugués, ni des conditions particulières qui régissent leur formation. Ils paraissent n'avoir qu'une voie d'élimination, le rein et l'urine.

ACIDE OXALIQUE

$$C^2O^4H^2 = \begin{array}{c} COOH \\ | \\ COOH \end{array}$$

On peut admettre que l'acide oxalique fait partie constituante de l'urine normale puisqu'on l'y rencontre presque toujours, mais en très minime quantité, $0^{gr},02$ pour les 24 heures (Fürbringer) (1), et à peu près exclusivement sous la forme d'oxalate de calcium. Il augmente notablement sous certaines influences physiologiques et dans certains cas pathologiques, et se trouve alors, soit à l'état libre, soit encore combiné à la chaux.

Recherche de l'acide oxalique dans l'urine. — L'acide oxalique se dépose le plus souvent, dans l'urine, sous la forme d'oxalate de calcium incolore que l'on reconnaît dans le sédiment isolé par le repos à ses cristaux caractérisés au microscope par leur forme octaédrique (enveloppe de lettre) pour le sel $C^2O^4Ca.3aq$ et plus rarement en sabliers, par leur insolubilité dans l'acide acétique et leur grande solubilité dans l'acide chlorhydrique.

L'absence complète des cristaux d'oxalate calcique ne démontre cependant pas que l'urine soit exempte d'acide oxalique qu'elle peut même contenir assez abondamment. En pareil cas, la recherche doit être conduite de la manière suivante:

On alcalinise très légèrement 200 centimètres cubes d'urine par un lait de chaux, traite par le chlorure de calcium, évapore le tout, liquide et précipité. puis précipite l'ensemble par l'alcool. Le précipité lavé d'abord avec de l'alcool à 80° centésimaux, puis avec de petites quantités d'eau bouillante, est ensuite redissous dans le moins possible d'acide chlorhydrique étendu; le liquide filtré, neutralisé exactement par l'ammoniaque, puis enfin acidulé par l'acide acétique et abandonné au frais, laisse cristalliser l'oxalate de calcium en 24 heures (Salkowski) (2).

(1) Fürbringer, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XVIII, p. 143, 1876.
(2) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 120, 1886.

Présence de l'acide oxalique dans l'organisme animal

Si l'acide oxalique peut être considéré comme un élément constant de l'urine normale dans laquelle il existe sous la forme d'oxalate de calcium tenu en dissolution par le phosphate acide de sodium (Neubauer), il ne s'y trouve cependant qu'en proportion minime, variant depuis des traces jusqu'à 0gr,020 par 24 heures. Il augmente sensiblement avec le régime végétal, — ce qui explique que l'urine des herbivores (surtout celle des chevaux et des porcs) en renferme une plus grande quantité que celle de l'homme, — ainsi qu'après l'ingestion de boissons gazeuses, de vins mousseux, de bière et de tous les végétaux qui le renferment en quantités très appréciables, tels que l'oseille, la rhubarbe, les tomates, les épinards, les betteraves, le thé, le cacao, etc.; dans ce dernier cas, il passe en partie dans les selles. On en a rarement constaté la présence dans le sang et quelques liquides de sécrétions. A l'état de concrétions ou de dépôt, il accompagne souvent l'acide urique ou les phosphates terreux dans les sédiments urinaires; il forme de véritables calculs vésicaux, plus rarement biliaires et intestinaux; on l'a trouvé aussi dans les canalicules urinifères, les ligaments ronds, la trompe de Fallope, et même la muqueuse utérine, pendant la grossesse.

Origine, mode de formation de l'acide oxalique

L'acide oxalique a trois origines différentes, dont la plus simple est l'*origine alimentaire*.

Un grand nombre d'aliments végétaux usuels contiennent des oxalates acides, dont l'ingestion explique l'augmentation consécutive et immédiate de l'acide oxalique, urinaire et fécal.

Gaglio (1) a démontré, en effet, que l'acide oxalique n'est pas oxydé dans l'économie et que, après l'injection sous-cutanée d'une dose très minime de 0gr,0005, il passe intégralement dans les urines.

Voici, d'après A. Gautier (2), quelques chiffres calculés pour 1.000 grammes de substance fraîche et donnant les proportions d'acide oxalique trouvées par Esbach dans un certain nombre d'aliments usuels:

ACIDE OXALIQUE (EN GRAMMES) PAR KILOGRAMME D'ALIMENTS FRAIS

Oseille	2gr,74 à 3gr,63	Pruneaux	0gr,12
Épinards	1 91 à 3 17	Poivre	3 25
Rhubarbe en branches	2 47	Thé noir	3 75
Betteraves	0 39	Infusion de thé	2 06
Haricots verts	0 06 à 0 21	Cacao en poudre	4 50
Haricots blancs	0 31	Chocolat	0 90
Son de blé	0 . 85	Café	0 13
Groseilles en grappes	0 13		

(1) Gaglio, *Maly's Jahresber.*, t. XVI, p. 404, 1886.
(2) A. Gautier, *Chimie biologique*, 1890, p. 630.

On trouve encore de l'acide oxalique dans les tomates, l'endive, le pourpier, les carottes, le panais, le persil, le céleri, le chou rouge, les asperges, les oranges, le raisin, les pommes, le miel, etc., ainsi que dans certaines plantes médicamenteuses : la rhubarbe, la saponaire, la scille, la valériane, le sureau, la cannelle, etc.

D'autre part, l'*oxydation incomplète des corps ternaires*, tels que les sucres, l'amidon, les corps gras, les acides tartrique et citrique, donnant de l'acide oxalique, ce dernier peut prendre naissance dans l'économie après l'ingestion de ces produits, comme l'ont démontré Müller et Kölliker pour l'acide citrique, comme aussi semble le prouver l'augmentation de l'acide oxalique dans les cas de troubles respiratoires accompagnés d'un ralentissement dans l'absorption de l'oxygène (Gaglio).

Quant à l'influence des boissons riches en acide carbonique (champagne, eau de Seltz, etc.) et des bicarbonates alcalins sur l'oxalurie, influence bien démontrée, elle ne peut s'expliquer que par une action chimique de réduction toujours corrélative d'une diminution dans les oxydations normales, ainsi qu'il résulte de la formule suivante :

$$\underset{\text{Ac. carbon.}}{4CO^2} + \underset{\text{Eau.}}{2H^2O} = \underset{\text{Ac. oxalique.}}{2C^2O^4H^2} + \underset{\text{Oxygène.}}{O^2}$$

que corrobore la réaction du sodium sur l'acide carbonique, avec production d'oxalate de sodium (Drechsel) :

$$\underset{\text{Ac. carbon.}}{2CO^2} + \underset{\text{Sodium.}}{Na^2} = \underset{\text{Oxalate de sodium.}}{C^2O^4Na^2}.$$

Enfin, l'acide oxalique est encore un *produit de l'oxydation des tissus*, car W. Mills (1) a montré que, chez le chien (comme aussi chez l'homme), l'excrétion urinaire contenait le maximum d'acide avec l'alimentation exclusivement carnée. Il se produit d'ailleurs dans l'oxydation de l'acide urique, de la créatinine, de la leucine, etc., tous produits de déchets des matières albuminoïdes ; mais les expériences faites à ce sujet sur l'homme et les animaux sont pleines de contradiction. Ainsi, tandis que Frerichs et Wœhler ont vu l'ingestion et l'injection, dans le sang, de l'acide urique ou d'urates déterminer une augmentation de l'acide oxalique dans les urines, Zabelin n'a pu vérifier le fait chez le chien. Et cependant les relations intimes entre l'acide urique et l'acide oxalique que démontrent les réactions de laboratoire, sont confirmées par la fréquente coïncidence des deux acides dans les sédiments et dans les calculs urinaires, qui les fait résulter tous deux d'un processus commun d'oxydation incomplète.

Hammerbacher (2) a prétendu qu'il n'existait, entre les acides urique et oxalique, aucun lien physiologique.

(1) W. Mills, *Journ. of. Physiol.*, t. V, 1884. — Bunge a contesté le fait en particulier et, d'une manière générale, déclare que l'acide oxalique ne paraît dériver normalement d'aucun des trois groupes d'aliments principaux (*Chim. biolog.*, trad. franç., 1891, p. 326.)

(2) Hammerbacher, *Pflüger's Arch.*, t. XXIII, 1883.

Rôle physiologique, excrétion de l'acide oxalique

D'après ce que l'on vient de dire, il semble que l'acide oxalique doive être considéré comme un produit de déchet de l'organisme animal sous sa forme d'excrétion définitive, puisqu'il paraît traverser l'organisme sans décomposition (Mills). Cependant, après son ingestion à haute dose, comme dans les cas d'intoxication, une partie disparaît, peut-être brûlée dans l'économie (Schäffer) (1).

L'acide oxalique ingéré ou formé dans l'organisme animal paraît se trouver dans le sang à l'état d'oxalate de calcium maintenu en dissolution par le phosphate de soude ; il est transporté à l'émonctoire rénal, sa principale voie d'élimination, mais peut encore être excrété par la bile, la salive. Suivant l'endroit où se forment ses cristaux, ceux-ci varient de forme ; les octaèdres d'oxalate de chaux se déposent au milieu d'une masse de liquide urinaire dans les calices, bassinets, uretères, et dans la vessie ; les cristaux en sabliers, beaucoup plus rares, prendraient naissance dans les canalicules urinifères du glomérule rénal (Russo-Giliberti) (2).

Oxalurie. — L'apparition de l'oxalate de calcium en quantité hypernormale, c'est-à-dire au-dessus de 0gr,020 dans les urines des 24 heures, constitue l'OXALURIE que Thomas (3) subdivise en quatre cas particuliers :

1° L'*oxalurie physiologique* est consécutive à l'ingestion de substances alimentaires végétales riches en acide oxalique.

2° L'*oxalurie symptomatique* et *accidentelle* se manifeste dans certaines maladies aiguës ou chroniques, et, d'ordinaire, transitoirement; comme l'acide oxalique est un produit d'incomplète oxydation des substances ternaires et principalement des hydrocarbonés, on le voit augmenter dans les maladies des organes digestifs, dans les affections nerveuses qui viennent troubler par ricochet les actes de la digestion, ainsi que dans les maladies dyspnéiques.

L'oxalurie symptomatique a été observée dans les affections qui diminuent l'hématose sanguine (Cantani), dans les maladies psychiques où elle s'accompagne de phosphaturie (Peyer), dans la spermatorrhée, l'ictère (de 0,5 à 0,75 d'acide oxalique par litre d'urine, Schultzen et Fürbringer), le typhus et le rhumatisme aigu à la période de convalescence (Cantani), les catarrhes de l'estomac (Boursier) (4) et de l'intestin, surtout après ingestion d'hydrocarbonés et de sucre, le catarrhe vésical (Hoppe-Seyler), l'albuminurie transitoire ou cyclique sans lésion anatomique du rein et caractérisée par la présence de globuline sans sérine (Gerhardt et Müller, Schreiber).

3° L'*oxalurie substitutive* se manifeste dans le diabète sucré : et son intensité est inversement proportionnelle à celle de la méliturie, ce qui constitue un argu-

(1) Schäffer, *Münch. med. Wochenschr.*, t. XXIII, p. 391, 1889.
(2) Russo-Giliberti, *Archiv. por le scient. med.*, t. IX, 1885.
(3) Thomas, *Anal. des Harns* de Neubauer et Vogel, 1890, 2e partie, p 103.
(4) Boursier, *Ann. de la Soc. d'hydrologie*, 1894.

ment de plus en faveur de l'origine hydrocarbonée de l'acide oxalique. Fürbringer (1) en cite un cas qui se compliqua d'ictère déterminant une oxalurie symptomatiqne indépendante de l'oxalurie substitutive ; peu de temps avant la mort du sujet, l'urine totalement exempte de sucre contenait une énorme quantité d'oxalate de calcium.

4° L'*oxalurie idiopathique* ou *diathèse oxalique*, étudiée par Cantani, est la conséquence d'une prédisposition de l'organisme à la production d'une quantité anormale d'acide oxalique qui peut durer des années et même une dizaine d'années. L'augmentation de l'acide oxalique dans le sang (*oxalhémie*) est suivie d'une oxalurie qui augmente considérablement après l'ingestion de grandes quantités de sucres ou, tout simplement, d'amylacés, ce qui est l'inverse de ce qui a lieu chez l'individu sain.

Cette opposition se poursuit pour le régime exclusivement carné, qui diminue simultanément l'oxalhémie et l'oxalurie et peut même les faire disparaître définitivement, si on le prolonge plusieurs mois.

La conséquence fatale de la diathèse oxalique est l'apparition, dans l'urine, de sables oxaliques, et la formation de calculs dans les reins et la vessie avec toutes leurs conséquences : néphrites desquamatives avec albuminurie, hémorrhagies rénales, pyélite, coliques néphrétiques, etc. Nous verrons (calculs vésicaux) que, dans ces calculs, l'oxalate de chaux est très souvent accompagné d'acide urique et d'urates à l'égard desquels il agit comme noyau de cristallisation.

La question d'une *oxalurie alimentaire* a été agitée de nouveau dans les dernières années ; suivant Marfori (2), l'acide oxalique ingéré, surtout à l'état de sels alcalins ou calcique, est oxydé et brûlé pour la majeure partie dans l'économie ; une partie passe donc dans l'urine. Pour Abeles (3), au contraire, l'oxalurie alimentaire n'existe pas ; l'oxalate de chaux contenu dans les aliments se comporte comme un corps insoluble et indifférent dans l'organisme ; les oxalates solubles sont transformés dans l'intestin en oxalates de chaux, selon toute probabilité, et il faudrait que les aliments en continssent de bien plus grandes quantités pour qu'une oxalurie pût résulter de leur ingestion. Il y a donc là une question d'insolubilité immédiate ou après réaction chimique, qui s'oppose à la pénétration de l'acide oxalique dans le sang et à son passage ultérieur dans l'urine ; car il suffit d'injecter, sous la peau, une quantité très minime d'oxalate de sodium pour provoquer une oxalurie passagère.

(1) Fürbringer, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XVI, p. 516, 1874.
(2) Marfori, *Ann. di. Ch. e di. Farm.*, 1890, t. XII.
(3) Abeles, *Wien. klin. Wochensch.*, 1892, N°s 19 et 20.

ACIDE SUCCINIQUE

$$C^4H^6O^4 = C^2H^4 \begin{cases} COOH \\ COOH \end{cases}$$

A la suite de nombreuses expériences sur l'homme et les animaux nourris de viande et de graisse, Meissner a conclu à la présence constante de l'acide succinique dans l'urine normale, ce qui a été confirmé par G. Pouchet (1), mais contredit par Salkowski.

Extraction de l'urine. — Salkowski précipite l'urine par la baryte, filtre, élimine l'exès de baryte par l'acide sulfurique, et évapore à sirop. Le résidu, fortement acidulé par l'acide sulfurique, est épuisé par agitation répétée avec l'éther; les solutions éthérées, évaporées, laissent l'acide succinique cristalliser.

Caractères. — L'acide succinique se volatilise sous l'influence de la chaleur en donnant des vapeurs blanches qui provoquent la toux. La solution aqueuse, saturée par le carbonate de magnésie puis filtrée, donne, avec le chlorure ferrique, un précipité floconneux ou gélatineux de couleur rouille de succinate ferrique que l'ammoniaque décompose en hydrate ferrique et succinate ammonique soluble, — avec le nitrate d'argent, un précipité blanc, pulvérulent, soluble dans l'acide azotique et l'ammoniaque, — avec l'acétate de plomb un précipité blanc, soluble dans un excès de réactif et reprécipité par la chaleur.

Présence dans l'organisme, origine et rôle physiologique de l'acide succinique. — L'acide succinique se trouve en faible quantité dans l'urine, surtout après l'ingestion d'aliments, fruits et légumes, contenant des acides organiques et particulièrement de l'acide malique ou de ses dérivés (asparagine) ; il apparaît dans l'urine de chiens nourris abondamment de viande et de graisse (Meissner), mais cependant pas d'une façon constante (Salkowski) ; on l'a trouvé dans la sueur, la salive et l'urine, après ingestion d'acide benzoïque (Meissner et Shepard). Il existe dans le suc de certaines glandes (rate, thymus, glande thyroïde), et dans certains produits pathologiques.

L'acide succinique paraît se former dans l'économie aux dépens de certains acides organiques d'origine alimentaire, tels que l'acide malique, l'asparagine (Hilger) ; mais la proportion qui apparaît ainsi dans les urines est notablement inférieure à celle de l'acide malique ingéré (Meissner et Koch), et Longo dit n'en avoir pas constaté la moindre trace après ingestion d'asparagine (ou d'asperges), d'acide aspartique et de succinate de soude. L'acide succinique peut encore provenir de l'oxydation des graisses, de la décomposition des albuminoïdes dont

(1) G. Pouchet, *Contrib. à la connaiss. des mat. extract. de l'urine*, Paris, 1889, p. 23.

un des produits de dédoublement, l'acide aspartique ou amido-succinique amidé, accompagne la leucine et la tyrosine dans le suc de certains organes glandulaires et explique sans doute la présence des traces d'acide succinique trouvées simultanément.

L'acide succinique qui se forme aux dépens de l'acide malique (et de l'acide tartrique) paraît en provenir par un phénomène de réduction utilisé d'ailleurs pour sa préparation en grand et traduit par la formule suivante :

$$\underset{\text{Ac. malique.}}{\begin{matrix} COOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \end{matrix}} + H^2 = \underset{\text{Ac succinique.}}{\begin{matrix} COOH \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \end{matrix}} + H^2O$$

L'expérience de Longo, vérifiée par divers expérimentateurs qui tous démontrent que l'ingestion de l'acide succinique ne le laisse apparaître dans les urines que quand elle a eu lieu à haute dose, démontre qu'il doit être envisagé comme un produit intermédiaire et accessoire destiné à disparaître complètement, transformé par oxydation directe et immédiate, en acide carbonique et eau :

$$\underset{\text{Ac. succinique.}}{C^4H^6O^4} + O^7 = 4CO^2 + 3H^2O$$

ou, peut-être, avec production médiate d'acides gras qui passent aussi en partie dans les urines :

$$\underset{\text{Ac. succinique.}}{C^4H^6O^4} = \underset{\text{Ac. propioniq.}}{C^3H^6O^3} + CO^2.$$

ACIDE PHOSPHOGLYCÉRIQUE

$$C^3H^9PhO^5 = (HO)^2 : C^3H^5.OPh : (OH)^2$$

C'est à Ronalds (1), puis à Klüpfel et à Fehling, que l'on doit la première indication de la présence du phosphore dans l'urine sous la forme d'une combinaison acide de nature organique. Sotnischewsky (2) reconnut, dans cette combinaison, la présence de la glycérine. Robin (3) estime que l'acide phosphoglycérique

(1) Ronalds, *Philos. Mag.* (3), t. XXX, p. 253.
(2) Sotnischewsky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 214, 1880.
(3) Robin, *Archiv. de Pharm.*, t. II, p. 232.

est contenu dans l'urine sous la forme de lécithine, et deviendrait libre pendant les opérations d'extraction. Mais Hoppe-Seyler (1) a démontré que la lécithine n'existe jamais dans l'urine normale.

Il n'est pas impossible qu'une partie de l'acide phosphorique conjugué se trouve encore dans l'urine à l'état de nucléo-albumine. L'origine probable de l'acide phosphoglycérique dans les lécithines du cerveau et du sang n'est pas démontrée par l'expérience de Politis (2), qui n'a pu en constater la présence dans l'urine de chiens nourris avec de la cervelle.

On doit à Lépine, Eymonet et Aubert (3) une série de recherches quantitatives sur le phosphore organique urinaire qu'ils ont dosé dans le liquide privé, au préalable, de toute trace d'acide phosphorique minéral, par la mixture magnésienne ; ils en ont ainsi trouvé jusqu'à 15 milligrammes par litre d'urine, soit 0,15 et 0,30 parties p. 100 d'azote. L'acide phosphorique organique forme environ la centième partie de l'acide en combinaison minérale ; il augmente surtout dans la phtysie avec foie gras (5 à 10 p. 100 de Ph^2O^5 total), dans l'apoplexie (4,1 p. 100), dans l'épilepsie après l'attaque (2,3 p. 100), l'hystéro-épilepsie (1,8 p. 100), le delirium tremens (1,4 p. 100), l'ictère, le typhus, la pneumonie, mais non dans la rougeole et la scarlatine ; le méningite s'accompagne tantôt d'une augmentation, tantôt d'une diminution.

Zülzer n'a constaté la présence, dans l'urine normale d'un jeune homme de vingt à vingt-cinq ans, que de 1 à 2 milligrammes d'acide phosphoglycérique.

La proportion d'acide phosphoconjugué augmente sensiblement dans la leucémie (Hoppe-Seyler) et dans la chylurie. Cette fois, son origine n'est pas douteuse ; elle provient de la lécithine des globules blancs dans le premier cas, et, dans le second, de la même substance qui apparaît alors dans les urines.

La narcose provoquée par les divers agents thérapeutiques, chloroforme, éther, chloral, morphine, etc., outre qu'elle amène une augmentation notable de la quantité absolue de l'acide phosphorique qui peut atteindre jusque 3gr,8 (Hoffmann), agit surtout sur l'acide phosphoglycérique qui représente les $\frac{22}{100}$ de l'excrétion phosphorique totale (Zülzer et Strübing) (4).

ACIDE SULFOCYANIQUE

CAzSH.

La découverte de la présence de l'acide sulfocyanique dans l'urine est due à Leared (1870) (5); mais il ne se trouve qu'à l'état de traces dans l'urine normale

(1) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. IV, p. 214, 1880.
(2) Politis, *Zeitsch. f. Biolog.*, t. XX, p. 200, 1884.
(3) Lépine et Eymonet, *C. R. Soc. de Biol.*, 1882, p. 622; — Lépine, Eymonet et Aubert, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XLVIII, p. 238 ; — *C. R. Soc. de Biol.*, 1884, p. 499.
(4) Zülzer et Strübing, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XVII, p. 402, 1887.
(5) Leared, *Proc. of the royal Soc. of London*, t. V, p. 18, 1870.

de l'homme, du chien, du chat, du cobaye, du cheval, du bœuf (Gscheidlen (1), Külz, Munk) (2). Le litre d'urine humaine contient 0gr,035 de sulfocyanate de potassium, d'après Gscheidlen, 0gr,11 d'après Munk. Bruylants (3) trouve ces résultats respectivement dix et quarante fois trop considérables; l'urine ne contiendrait, en moyenne, que 0gr,00197 d'acide sulfocyanique au litre (chiffres extrêmes, de 0 à 0,00496). Le soufre contenu dans l'urine à l'état d'acide sulfocyanique forme, dans les cas les plus favorables, le tiers environ du *soufre neutre*. Il a été trouvé aussi dans le lait (Musso) et le sang (Leared).

L'acide sulfocyanique paraît être un produit de désassimilation dont l'origine peut être rattachée aux matières albuminoïdes par le noyau cyané qu'elles contiennent très probablement. A. Gautier le fait provenir, d'ailleurs, du dédoublement initial des substances protéiques (4), tandis que Bruylants le rattache aux corps xanthiques, en faisant remarquer qu'il prend naissance dans la fusion de l'acide urique avec la potasse caustique et le sulfite de potassium, et que, dans les affections accompagnées de sédiments uriques, on observe une diminution de l'acide sulfocyanique ordinaire d'environ $\frac{1}{20}$ de la quantité normale. Suivant Gscheidlen, il prendrait naissance dans les glandes salivaires dont la sécrétion en renferme constamment, chez les mammifères; avec Heidenhain, il a observé que la section des canaux de toutes les glandes salivaires, avec dérivation de la salive au dehors, était suivie de la disparition des sulfocyanates dans le sang et dans l'urine, alors qu'ils persistaient dans la salive rejetée hors de l'organisme et non résorbée.

Sa présence dans l'urine ne peut être directement démontrée par la coloration rouge qu'il donne avec le chlorure ferrique, ce dernier sel pouvant donner une coloration analogue avec d'autres éléments de l'urine; le mieux est d'employer un procédé d'extraction, comme, par exemple, celui de Gscheidlen.

Extraction. — L'urine (200 à 500 centimètres cubes), alcalinisée par la baryte, est précipitée par l'azotate de baryum et filtrée. Le liquide évaporé au bain-marie laisse un résidu sirupeux qu'on reprend par l'alcool; l'extrait alcoolique, évaporé et redissous dans l'eau, est traité par l'acétate neutre de plomb, puis filtré immédiatement. Le liquide concentré au bain-marie abandonne une poudre jaune et cristalline de sulfocyanate de plomb qu'on recueille et distille au contact de l'acide phosphorique du Codex; les produits condensés servent à caractériser l'acide sulfocyanique et ses produits de décomposition :

$$\underset{\text{Ac. sulfocyaniq.}}{CAzSH} + H^2O = \underset{\text{Oxysulfure de carbone.}}{COS} + AzH^3$$

$$\underset{\text{Oxysulfure de carbone.}}{COS} + H^2O = CO^2 + \underset{\text{Ac. sulfhydriq.}}{H^2S}$$

(1) Gscheidlen, *Pflüger's Arch.*, t. XIV, p. 401, 1877.
(2) Munk, *Virchow's Archiv*, t. LXIX, p. 354, 1877.
(3) Bruylants, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XVIII, p. 134, 1888.
(4) A. Gautier, *Chimie biologique*, 1890, p. 627.

ACIDE BENZOIQUE

$$C^7H^6O^2 = C^6H^5.COOH$$

L'acide benzoïque présente un grand intérêt pour le physiologiste, comme substance génératrice et produit de décomposition de l'acide hippurique des urines. Chez les carnivores, il prendrait sa source, d'après Baumann (1), dans l'acide phénylpropionique résultant de la décomposition putride des matières albuminoïdes dans l'intestin, et, chez les herbivores, il proviendrait de substances aromatiques diverses contenues dans les aliments végétaux. Un certain nombre de produits de la série aromatique sont transformés par oxydation (Toluol $C^6H^5.CH^3$, alcool benzylique $C^6H^5.CH^2OH$, acide cinnamique $C^6H^5.CH : CH.COOH$, acide hydrocinnamique $C^6H^5.CH^2.CH^2.COOH$), ou par réduction (acide quinique $C^6H^7(OH)^4.COOH$), dans l'économie animale, en acide benzoïque qui devient ensuite acide hippurique.

L'acide benzoïque se trouve quelquefois, à côté de l'acide hippurique, dans l'urine normale (2), et sa proportion augmente après ingestion d'acide benzoïque, de ses sels ou des composés qui peuvent lui donner naissance dans l'organisme.

L'acide hippurique se dédoublant dans la fermentation de l'urine, on conçoit qu'on ne trouve plus que de l'acide benzoïque dans l'urine putréfiée.

ACIDE HIPPURIQUE

$$C^9H^9AzO^3 = C^6H^5.CO-AzH.CH^2.COOH$$

L'acide hippurique ou benzoylglycocolle, découvert par Rouelle dans l'urine de vache et de chameau, existe principalement dans l'urine des herbivores où il remplace l'acide urique des carnivores. Il existe néanmoins dans l'urine normale de l'homme, mais en quantité moindre, et augmente notablement après ingestion de préparations benzoïques.

Préparation, synthèse de l'acide hippurique. — Les procédés d'extraction de l'urine des herbivores sont très nombreux ; aussi nous bornerons-nous à en citer deux, l'un servant à la préparation en grand, l'autre à l'extraction et au dosage dans l'urine.

a) *Préparation en grand.* — L'urine de cheval ou de vache est saturée par un excès de lait de chaux, portée à l'ébullition, puis filtrée ; le liquide clair réduit par évaporation à $\frac{1}{6}$ ou $\frac{1}{8}$ de son volume est sursaturé, après refroidissement, par

(1) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 131, 1886.
(2) Consulter, pour l'extraction et le dosage de l'acide benzoïque dans l'urine, l'*Analyse chim. des liquides et des tissus de l'organisme*, p. 128.

l'acide chlorhydrique, et abandonné au repos ; l'acide impur cristallise fort coloré. On le sépare des eaux-mères, le lave à l'eau froide, le redissout dans un peu de lessive de soude ou même simplement dans l'eau bouillante, et traite la solution, pour la décolorer, soit par un peu de permanganate de potassium (Gössmann), ou bien par le chlorure de chaux (Liebig), par le chlore (Curtius, Cazeneuve), etc. ; on filtre ensuite le liquide froid dans une solution d'acide chlorhydrique qui précipite l'acide hippurique blanc.

b) *Extraction et dosage.* — L'urine alcalinisée par le carbonate de soude est filtrée ; le liquide, évaporé à sec au bain-marie, laisse un résidu qu'on épuise par l'alcool froid. La solution alcoolique distillée donne un extrait aqueux qui est acidulé par l'acide chlorhydrique et épuisé par agitation à cinq reprises, au moins, avec l'éther acétique. Les liquides éthérés réunis, lavés avec un peu d'eau, puis évaporés à une température moyenne, laissent un résidu qui contient l'acide hippurique, de l'acide benzoïque et des graisses ; on enlève les deux derniers par des lavages à l'éther de pétrole qui ne dissout pas l'acide hippurique. Ce dernier, dissous dans un peu d'eau chaude, est digéré avec quelques grains de noir animal ; le filtratum est ensuite évaporé doucement à 50°-60°, jusqu'à cristallisation (Bunge et Schmiedeberg) (1).

c) *Synthèse de l'acide hippurique.* — Cette synthèse a été réalisée par divers procédés :

1° Par la réaction du chlorure de benzoyle sur le glycocolle argentique (Dessaignes) (2) :

$$\underset{\text{Chlor. de benzoyle.}}{C^6H^5.CO-Cl} + \underset{\text{Glycocolle argentique.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH^2 \\ | \\ CO.O \end{array}} = AgCl + \underset{\text{Ac. hippurique.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH^2 \\ | \\ COO-CO.C^6H^5 \end{array}}$$

mais la monobasicité du produit montre qu'il doit contenir un radical COOH qui ne peut exister que par une transposition du benzoyle ($C^6H^5.CO$) au lieu et place d'un H de l'amidogène AzH^2, de telle sorte que l'acide hippurique doit être envisagé comme le *benzoylglycocolle :* $\begin{array}{l} CH^2.AzH - C^7H^5O \\ | \\ COOH \end{array}$.

Cette constitution est démontrée nettement par le procédé de synthèse suivant.

2° Par la réaction de l'acide monochloracétique sur la benzamide (Jazukowitsch) (3) :

$$\underset{\text{Ac. monochloracétiq.}}{\begin{array}{l} CH^2.Cl \\ | \\ CO.OH \end{array}} + \underset{\text{Benzamide.}}{C^6H^5.CO.AzH^2} = \underset{\text{Ac. hippurique.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH-CO.C^6H^5 \\ | \\ CO.OH \end{array}} + HCl$$

ce qui en fait l'*acide benzoylamidoacétique.*

(1) Bunge et Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. VI, p. 234, 1876.
(2) Dessaignes, *C. R. Acad.*, t. XXXVII, p. 251.
(3) Jazukowitsch, *Zeistch., f. Chem* , N. S., t. III, p. 466.

3° En maintenant à 160°, et sous pression, un mélange sec d'acide benzoïque et de glycocolle.

Propriétés. — L'acide hippurique cristallise en gros prismes quadratiques terminés par deux ou quatre facettes, ou en petites aiguilles groupées en étoiles, incolores, inodores, fusibles à 187°,5, décomposés à 250° en acide cyanhydrique, eau et benzonitrile $C^6H^5.CAz$.

Il se dissout dans 600 parties d'eau à 0°, beaucoup plus dans l'eau bouillante ; de cette solution, la majeure partie cristallise à 60° (Curtius). Il est très soluble dans l'alcool, difficilement dans l'éther sulfurique, plus facilement dans l'éther acétique, insoluble dans le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine et l'éther de pétrole. Ses solutions rougissent fortement le tournesol.

Il forme avec les bases, mais non avec les acides, des combinaisons salines dans lesquelles il fonctionne comme acide monobasique. Les hippurates alcalins et terreux sont solubles dans l'eau et l'alcool ; ceux de cuivre, plomb, argent, le sont très peu ; le sel ferrique, en flocons de couleur isabelle, est insoluble (soluble dans l'alcool chaud).

L'acide hippurique est également soluble, comme l'acide urique, dans les solutions de phosphates alcalins ; PhO^4Na^2H en dissout 1 molécule, PhO^4Na^3 en dissout 2 (Donath) (1).

L'acide azoteux le transforme en *acide benzoylglycolique :*

$$\underset{\text{Acide hippurique.}}{\begin{matrix} CH^2.AzH-C^7H^5O \\ | \\ COOH \end{matrix}} + AzO.OH = \underset{\text{Ac. benzoylglycolique.}}{\begin{matrix} CH^2.O-C^7H^5O \\ | \\ COOH \end{matrix}} + Az^2 + H^2O$$

Le mélange d'acides nitrique et sulfurique le convertit en *acide nitrohippurique*, $C^9H^8(AzO^2)AzO^3$, prismes brillants, incolores, fusibles à 150° et peu solubles dans l'eau.

Il n'est pas décomposé par l'hypobromite alcalin et ne perd pas d'azote (Knop, Hüfner, Esbach); mais, à chaud, il donne un précipité kermès (Denigès).

L'acide hippurique en solution aqueuse n'est pas décomposé par le chlore, même à l'ébullition (Curtius), tandis qu'en solution alcaline il est rapidement transformé en *acide benzoylglycolique* (Gössmann) :

$$2\underset{\text{Ac. hippurique.}}{\begin{matrix} CH^2.AzH-C^7H^5O \\ | \\ CO.OH \end{matrix}} + 2H^2O + 3Cl^2 = 2\underset{\text{Ac. benzoylglycolique.}}{\begin{matrix} CH.OH-C^7H^5O \\ | \\ COOH \end{matrix}} + 8HCl + Az^2$$

L'acide hippurique est hydraté et dédoublé en glycocolle et acide benzoïque dans les circonstances suivantes :

1° par simple contact de l'eau à 170-180°;

2° par ébullition prolongée avec les alcalis (plus difficilement avec le lait de chaux);

(1) Donath, *Journ. f. prakt. Chem.* (2), t. IX, p. 173.

3° par ébullition avec les acides minéraux (Dessaignes) ;

4° enfin, sous l'influence des microbes urophages de la fermentation ammoniacale de l'urine (van Tieghem) (1).

La formule suivante traduit le dédoublement :

$$\underset{\text{Ac. hippurique.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH—C^7H^8O \\ | \\ COOH \end{array}} + H^2O = \underset{\text{Glycocolle.}}{\begin{array}{l} CH^2.AzH^2 \\ | \\ COOH \end{array}} + \underset{\text{Ac. benzoïque.}}{\begin{array}{l} C^7H^5O \\ | \\ OH \end{array}}$$

Réactions caractéristiques. — 1° Examen microscopique des cristaux ; — 2° solubilité dans l'alcool et l'eau chaude ; — 3° chauffé dans un tube à essai, il fond en un liquide huileux qui se colore en rouge, donne un sublimé d'acide benzoïque et dégage de l'acide cyanhydrique reconnaissable à son odeur ; — 4° chauffé et évaporé à sec, avec de l'acide azotique concentré, puis calciné, il dégage une odeur manifeste de nitrobenzine (Lucke) (2) ; la réaction réussit même avec des traces d'acide hippurique ; — 5° action du chlorure ferrique sur la solution alcaline, donne un précipité floconneux, de couleur isabelle, d'hippurate ferrique insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool chaud ; — 6° calciné avec de la chaux, il dégage de l'ammoniaque et donne un sublimé d'acide benzoïque (distinction de ce dernier); — 7° par son point de fusion (187°,5), il se distingue de l'acide phénacéturique.

Présence de l'acide hippurique dans l'organisme

L'acide hippurique est spécial à l'urine ; contenu en faible proportion dans l'urine humaine normale (de 0,1 à 1gr., en moyenne 0gr,65 par 24 heures) et dans celle des carnivores, il apparaît en proportion beaucoup plus considérable dans l'urine des herbivores, preuve manifeste de l'influence de l'alimentation sur sa production dans l'organisme animal. Il est très abondant dans l'urine du chameau et de l'éléphant. Il diminue et tombe à zéro sous l'influence de la diète carnée exclusive (Ranke et Duchek).

On l'a trouvé déjà dans l'urine des nouveau-nés ; on a prétendu, mais il reste douteux, qu'il existe dans le sang, les capsules surrénales, la sueur.

L'urine le renferme certainement, vu sa très faible solubilité, à l'état d'hippurate de soude ou de calcium (urine de cheval), et l'on a vu le rôle que jouent à son égard les phosphates alcalins de l'urine (p. 883).

Il augmente très sensiblement dans l'urine des carnivores après l'ingestion de certains végétaux tels que : asperges, prunes reine-Claude, airelles, mûres, etc., de certains produits de la série aromatique : acides benzoïque, cinnamique, quinique, etc., et, en général, de composés renfermant le radical ($C^6H^5.C$ ⁝). C'est peut-être à une cause de ce genre qu'il faut attribuer la richesse extraordinaire en acide hippurique de l'urine des habitants de la Jamaïque (Lawson).

(1) Van Tieghem, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LVIII, p. 210, 1864.
(2) Lücke, *Arch. f. pathol. Anat.*, t. XIX, p. 196, 1860.

Origine et mode de formation

On admet deux sources bien nettement démontrées, mais d'inégale importance, pour l'acide hippurique qui est excrété par les urines : d'une part, l'origine alimentaire qui a pour point de départ la découverte par Wœhler, en 1824 (1), de la transformation que subit l'acide benzoïque en acide hippurique dans l'économie, et, d'autre part, l'oxydation des matières albuminoïdes qui donne naissance à de petites quantités d'acide benzoïque et même d'aldéhyde correspondante.

L'*origine albuminoïde* paraît démontrée d'abord par la présence de dérivés benzoïques dans les produits de décomposition de la molécule d'albumine, puis par les faits physiologiques suivants : on trouve constamment de l'acide hippurique dans l'urine de chiens nourris exclusivement de viande ou, au contraire, inanitiés (Salkowski) (2), dans celle de l'homme inanitié depuis quatorze jours (Schultzen), dans celle de malades nourris au lait et au bouillon (Weissmann). Ce dernier est arrivé à la même conclusion en se soumettant lui-même à un régime animalisé exclusif, quinze œufs et 500 grammes de viande par jour.

Mais la majeure partie de l'acide hippurique dérive des *substances alimentaires*, du moins chez les herbivores. Il est bien démontré que l'ingestion de l'acide benzoïque (3) est suivie d'une excrétion correspondante d'acide hippurique, aussi bien chez les herbivores que chez l'homme et les carnivores. Agissent de la même façon toutes les substances qui contiennent de l'acide benzoïque ou qui peuvent lui donner naissance par décomposition ou oxydation (acide cinnamique, aldéhyde benzoïque), et plus généralement celles qui contiennent un groupement $C^6H^5.C\vdots$ telles que toluol $C^6H^5.CH^3$, éthylbenzol $C^6H^5.CH^2.CH^3$, propylbenzol $C^6H^5.CH^2.CH^2.CH^3$, acide cinnamique $C^6H^5.CH{:}CH.COOH$, acide phénylpropionique $C^6H^5.CH^2.CH^2.COOH$, acide phénylamidopropionique $C^6H^5.CH(AzH^2).CH^2.COOH$, etc., ou un dérivé de ce radical : acide quinique (4) $C^6H^7(OH)^4.COOH$.

C'est également à la présence de dérivés aromatiques que l'on doit attribuer l'influence de certains aliments végétaux, chez l'homme, et du régime herbacé, chez les herbivores, sur la sécrétion hippurique : ainsi, les baies de myrtilles rouges contiennent de l'acide benzoïque ; les prunes renferment de l'acide quinique, l'extrait du foin contient le même acide (Lœw). Cependant le résidu du fourrage, épuisé par les dissolvants et ne contenant plus que cellulose, ligneux, et substance cuticulaire, donne encore lieu à l'apparition de l'acide hippurique dans les urines (Shepard et Meissner). Quoi qu'il en soit, il est impossible de nier l'influence du régime végétal sur la formation de l'acide hippurique qui est

(1) Wœhler, in *Lehrbuch der Chimie* de Berzélius, t. IV, p. 376, Dresde, 1831.
(2) Salkowski. *Ber. d. deutsch. chem. Ges*, t. XI, p. 500, 1878.
(3) Marchand a trouvé que 30 grammes d'acide benzoïque ingérés donnent 39 grammes d'acide hippurique urinaire (*J. f. prakt. Chem.*, t. XXV, p. 491, 1863).
(4) 8 grammes de quinate de calcium donnent 2 grammes d'acide hippurique en traversant l'organisme (Lautermann, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CXXV, p. 9).

si abondant chez les herbivores, et en quantité si faible chez l'homme et les carnivores ; d'ailleurs, chez le veau qui tète, l'acide hippurique manque dans les urines et n'y apparaît en quantité notable qu'à partir du moment où il est fourragé (Wœhler).

Le *mode de production* de l'acide hippurique est toujours synthétique ; il résulte forcément de l'union de l'acide benzoïque avec le glycocolle qu'il doit rencontrer dans l'économie. Ce qui prouve cette synthèse *in anima vili*, c'est le passage dans les urines d'acides chloro-, nitro-, ou amido-hippurique après ingestion des acides benzoïques substitués correspondants ; l'absorption d'acide salicylique est suivie d'une secrétion d'acide salicylurique ou oxyhippurique $\begin{array}{l} CH^2.AzH\text{-}C^7H^4(OH)O. \\ | \\ COOH. \end{array}$

Quelle est l'*origine du glycocolle* qui intervient dans ces synthèses ? Sa formation dans l'économie est indéniable, puisque l'on ne peut expliquer sans lui la transformation de l'acide benzoïque, et que, d'ailleurs, il se trouve normalement dans la bile sous la forme copulée d'acide glycocholique. D'autre part, s'il est produit par l'action des ferments, des acides et des bases sur les matières gélatineuses, dérivés directs des albuminoïdes, on ne peut l'obtenir par la décomposition artificielle de l'albumine, et on ne l'a jamais trouvé en liberté nulle part dans l'organisme

Nous avons vu que le glycocolle est un produit de décomposition de l'acide urique (avec les éléments de l'urée) sous l'influence de l'acide iodhydrique, et que, inversement, on réalise la synthèse de l'acide urique au moyen de l'urée et de glycocole. De là à conclure que la synthèse de l'acide hippurique dans l'organisme s'effectue au moyen de l'acide benzoïque alimentaire et du glycocolle qui proviendrait d'une transformation de l'acide urique, il n'y a qu'un pas qu'ont franchi Ure et Keller, dont l'opinion a été combattue par Neubauer et Vogel. Cependant cette hypothèse tire un certain degré de plausibilité de l'observation suivante d'Adoue (1) : un goutteux dont l'urine contenait, par litre, 22^{gr},50 d'urée et 0^{gr},73 d'acide urique sans acide hippurique appréciable, soumis pendant trois années de suite à l'usage du benzoate de lithine, a donné ensuite une urine qui contenait, au litre, 13^{gr},8 d'urée, 0^{gr},095 d'acide urique et 0^{gr},21 d'acide hippurique, avec des cristaux sédimentaires bien nets de ce dernier.

Il semble donc que l'usage des préparations de benzoates alcalins ou calciques ait pour rôle, dans la diathèse urique, non seulement d'assurer la solubilité plus grande et, par suite, le départ en plus forte proportion de l'acide urique, par leur élément basique, mais encore de transformer une certaine quantité de cet acide urique en acide hippurique plus soluble.

Lieu de formation de l'acide hippurique

Kühne et Hallwachs avaient considéré le FOIE comme le lieu de production de l'acide hippurique, en se basant sur des expériences qui ont été contredites

(1) Adoue, *Journal de Pharm. et de Chim.*, t. XXVI, p. 301, 1892.

par la plupart des physiologistes; d'ailleurs, Bunge et Schmiedeberg (1) ont observé la production de cristaux d'acide hippurique dans les sacs lymphatiques dorsaux et nulle part autre, après injection d'acide benzoïque et de glycocolle chez une grenouille privée de son foie. Puis on a constaté qu'un foie fraîchement enlevé à un animal, et injecté de sang contenant de l'acide benzoïque, ne donne pas d'acide hippurique, non plus que la pulpe hépatique fraîche mise au contact du sang benzoïné.

Il semble qu'aujourd'hui on doive placer le siège principal de sa formation dans les REINS eux-mêmes.

Cette opinion, émise d'abord par Shepard et Meissner, a été corroborée par les recherches plus récentes de Bunge et Schmiedeberg, de Hoffmann, de Jaarweld et Stokvis.

Bunge et Schmiedeberg (2), après avoir lié les deux reins d'un chien et injecté dans le sang un mélange d'acide benzoïque et de glycocolle, n'ont pu trouver la moindre trace d'acide hippurique dans le sang, dans le foie et dans les muscles de l'animal saigné à blanc, trois ou quatre heures après l'injection ; il n'y a donc pas production d'acide hippurique en dehors des reins. Et comme, d'autre part, des deux reins extirpés et encore vivants d'un autre animal, l'un soumis à une circulation artificielle avec du sang défibriné contenant du glycocolle et de l'acide benzoïque détermine la formation d'acide hippurique que l'on trouve dans le sang, le rein et le liquide donné par l'uretère, tandis que dans l'autre rein conservé comme témoin on n'en trouve pas trace, c'est bien dans le rein qu'a lieu la synthèse de l'acide hippurique.

Ce résultat est indépendant de la température, mais sous la dépendance des éléments histologiques du rein qui, détruits par le hachage, n'agissent plus sur le mélange sanguin de glycocolle et d'acide benzoïque.

Ces expériences, confirmées par Kochs (3), placent le pouvoir synthétique du rein dans ses éléments cellulaires et non dans un corps chimique défini.

En remplaçant le sang par du sérum, dans leur expérience de circulation artificielle, Bunge et Schmiedeberg n'ont plus obtenu d'acide hippurique; il en a été de même quand le sang était sursaturé d'oxyde de carbone ou additionné de quinine dont on connaît l'action ralentissante sur la vitalité des globules blancs (Schmiedeberg et Hoffmann) (4); donc le sang et, plus exactement, les *globules du sang oxygéné* jouent un rôle incontestable dans la formation de l'acide hippurique.

Bunge fait remarquer que la production exclusive de l'acide hippurique dans le rein n'a été observée que chez le chien. Avec Schmiedeberg, il a vu continuer la production de cet acide chez les grenouilles après l'extirpation des reins; plus tard, Salomon (5) a montré que l'ingestion d'acide benzoïque, par des lapins néphrotomisés, donne lieu à une production notable d'acide hippurique que l'on

(1) Bunge et Schmiedeberg, *Arch. f. exp. Pathol. et Pharm.*, t. VI, p. 233 et suivants, 1876.
(2) Bunge et Schmiedeberg, *loc. cit.*
(3) Kochs, *Pflüger's Archiv*, t. XX, p. 64 et 70, 1879.
(4) Schmiedeberg et Hoffmann, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. VII, p. 239, 1877.
(5) Salomon, *Zeistch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 365.

trouve dans le sang, les muscles, le foie. Enfin, de Velde et Stokvis (1) admettent que le foie et le tube digestif interviennent aussi dans cette formation.

Transformation et élimination de l'acide hippurique

L'acide hippurique doit être considéré comme un produit de déchet arrivé à une forme définitive, puisque sa proportion dans les urines, après l'ingestion d'acide benzoïque, est en relation directe avec le poids de ce dernier. Il remplace, chez les herbivores, l'acide urique de l'urine des carnivores.

Il paraît exister un rapport inverse entre les quantités d'urée et d'acide hippurique éliminées par les urines (Hennebert et Stohmann, Meissner et Shepard, Adoue); il semblerait donc que la production de l'acide hippurique s'effectue aux dépens d'une substance qui, sans cela, donnerait de l'urée ; cette substance n'est-elle pas le glycocolle ?

L'acide hippurique ne paraît pas se dédoubler dans l'organisme ; cependant il est à remarquer que le rein, qui concourt si activement à sa production, renferme, chez les carnivores mais non chez le bœuf et le lapin, un ferment, *hystozyme*, qui possède la propriété inverse de celle du tissu rénal de dédoubler l'acide hippurique en ses deux éléments constituants (Minkowski).

Variations physiologiques et pathologiques de l'acide hippurique

Nous avons vu que la nature de l'alimentation exerce une action prépondérante sur la sécrétion urinaire de cet acide qui se trouve en proportion minimum dans l'urine des carnivores, et maximum chez les herbivores. Un même animal, soumis successivement à un régime carné, puis à une alimentation végétale, excrète d'abord de l'acide urique, puis de l'acide hippurique, en même temps que les urines prennent les caractères généraux, dans le premier cas, de l'urine acide des carnivores, et, dans l'autre, de l'urine alcaline et jumenteuse des herbivores.

L'excrétion hippurique augmente encore, et à peu près proportionnellement, après l'ingestion de composés de la série aromatique qui contiennent le groupement ($C^6H^5.C\vdots$), et, en particulier, de l'acide benzoïque et de ses dérivés.

A l'*état pathologique*, l'acide hippurique augmente notablement dans l'urine des fortes fièvres qui lui doivent la plus grande partie de leur réaction acide (Lehmann), dans les affections du foie, le diabète, la chorée, etc. Dans ces circonstances, il peut se déposer à l'état solide et se trouver dans les sédiments urinaires sous forme de prismes rhombiques et quelquefois en cristaux aiguillés.

(1) De Velde et Stokvis, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. XVII, 1883.

ACIDE PHÉNACÉTURIQUE

$C^{10}H^{11}AzO^3 = C^6H^5.CH^2.CO{-}AzH.CH^2.COOH$

Découvert par Salkowski (1) dans l'urine du cheval qui en contient environ 0gr,8 au litre, cet acide, qui est l'homologue supérieur de l'acide hippurique se rencontre aussi dans l'urine de l'homme et provient de l'acide phénylacétique ou α-toluylique qui se forme dans la putréfaction intestinale des matières protéiques. Il augmente, d'ailleurs, notablement dans l'urine de chien et de cobaye après ingestion d'acide phénylacétique $C^6H^5.CH^2.COOH$ (Salkowski), et, cependant, Hotter (2) ne l'a pas trouvé chez l'homme après absorption continuée pendant plusieurs jours d'une dose quotidienne de 3 grammes d'acide α-toluylique.

Extraction de l'urine de cheval. — On réduit un litre d'urine par évaporation à 200 centimètres cubes, additionne l'extrait de 800 centimètres cubes d'alcool à 95°, filtre, chasse l'alcool par distillation et dissout le résidu dans l'eau. Après un repos suffisant au contact d'un excès d'acide chlorhydrique qui précipite l'acide hippurique, le liquide filtré est agité avec l'alcool éthéré (ou mieux un mélange d'alcool et d'éther acétique); la solution éthérée de l'acide organique le cède à un peu de lessive de soude en excès, et celle-ci, à son tour, après acidulation par un excès d'acide chlorhydrique, à de nouvel éther. L'extrait sirupeux de la dernière solution éthérée est porté à l'ébullition au contact de 50 à 80 centimètres cubes d'eau, puis abandonné 24 heures; le liquide filtré est réduit à 15 centimètres cubes et abandonné à cristallisation. Les cristaux exprimés entre des doubles de papiers à filtre sont purifiés par cristallisation après décoloration de leur solution bouillante par le noir animal (Salkowski). On procèderait de la même manière pour l'urine de l'homme.

Propriétés. — Cristaux incolores, de forme variable suivant le dissolvant et la température, inodores, fusibles à 143°, décomposés entre 190 et 200°, solubles dans 136 parties d'eau à 10-12°, plus solubles dans l'eau chaude, solubles dans l'alcool et l'éther acétique, peu ou point solubles dans le benzol et le chloroforme même à chaud.

L'acide phénacéturique forme des sels dont les alcalins sont très solubles, les sels terreux moins, et les métalliques très peu ou pas du tout. On a préparé les sels de calcium $(C^{10}H^{10}AzO^3)^2Ca.2aq$, de zinc $(C^{10}H^{10}AzO^3)^2Zn$, de cuivre $(C^{10}H^{10}AzO^3)^2Cu$, 1/2 aq, de plomb $(C^{10}H^{10}AzO^3)^2Pb$. 1/2 aq, d'argent $C^{10}H^{10}AzO^3Ag$.

L'ébullition avec l'acide sulfurique concentré hydrate et dédouble l'acide phénacéturique en acide phénylacétique et glycocolle :

$$\underset{\text{Ac. phénacéturique.}}{C^6H^5.CH^2.CO.AzH.CH^2.COOH} + H^2O = \underset{\text{Ac. phénylacéturique.}}{C^6H^5.CH^2.COOH} + \underset{\text{Glycocolle.}}{CH^2(AzH^2).COOH}$$

(1) Salkowski, *Ber. d. chem. Ges.*, t. XVII, p. 304, 1884; *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 229 et 501, 1885.
(2) Hotter, *Journ. f. prakt. Ch.* (2), t. XXXVIII, p. 117, 1888.

Cette décomposition, analogue à celle de l'acide hippurique dans les mêmes conditions, démontre l'analogie de constitution qui existe entre les deux homologues.

L'acide phénylacétique cristallise en lames minces et incolores, volatiles à 76°,5, peu solubles dans l'eau froide, très solubles à chaud.

Chauffé au-delà de son point de fusion, l'acide phénacéturique se colore en rouge, comme l'acide hippurique, et dégage une odeur aromatique agréable.

Origine, rôle physiologique. — On ne sait encore rien de précis sur l'origine et le rôle physiologique de l'acide phénylacéturique. Il peut prendre sa source soit dans les produits aromatiques de l'alimentation végétale, soit dans les dérivés phénoliques de la putréfaction intestinale des matières albuminoïdes, et ne parait être qu'un produit d'excrétion, une des formes de l'élimination des dérivés qui contiennent le radical benzinique $(C^6H^5)'$.

ACIDES BILIAIRES

L'urine normale renferme des traces des acides de la bile, suivant l'opinion de Hœne et de Dragendorf, contestée d'ailleurs par Mackay et Udranszky. Le doute existe donc encore, à cet égard, malgré la perfection des procédés d'extraction, entre autres celui de Neukomm (1) qui permet de reconnaître la présence de 0gr,01 et même de 0gr,005 d'acides biliaires dans 500 centimètres cubes d'urine. Ils apparaissent en quantité notable dans l'ictère et en proportion variable, d'après Pouchet (2), dans le stade algide du choléra.

Les acides biliaires contenus dans la bile de l'homme, qui peuvent par suite passer dans les urines pathologiques, sont les combinaisons éthérées avec le glycocolle et la taurine, comparables à l'acide hippurique, de deux acides choliques, l'un l'*acide cholique vrai* $C^{24}H^{40}O^5$, l'autre l'*acide fellinique* $C^{23}H^{40}O^4$ (Schotten) (3).

Réactions caractéristiques des acides biliaires. — La démonstration de la présence des acides de la bile dans l'urine (voir *Anal. chim. des liquides et tissus de l'organisme*, p. 121) est essentiellement basée sur la réaction de Pettenkofer dans laquelle intervient le furfurol produit par la réaction de l'acide sulfurique sur le sucre, ainsi que l'a démontré Mylius (4) ; de là des modifications diverses (Neukomm, Külz, Vitali, Drechsel, etc.) dont la plus sensible est la suivante due à v. Udranszky (5).

(1) Neukomm, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1860, p. 370.
(2) Pouchet, *C. R. Acad. des Sc.*, t. C, p. 362, 1885.
(3) Schotten, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 175, 1886; t. XI, p. 268, 1887.
(4) Mylius, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 492, 1887.
(5) Von Udranszky, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. XII, p. 372, 1888.

Réaction de Udranszky. — A un centimètre cube de la solution aqueuse ou alcoolique de la substance à caractériser, l'on ajoute une goutte de solution aqueuse de furfurol à 1/10 (ou de sucre à 10 p. 100), laisse couler au fond du mélange un centimètre cube d'acide sulfurique concentré, et refroidit pour modérer la réaction. En présence de $0^{mgr},033$ seulement d'acide biliaire, il se produit, après un repos suffisamment prolongé, une belle coloration rouge fleur de pécher, et avec $0^{mgr},05$ d'acide cholalique, le liquide est assez coloré pour montrer nettement, au spectroscope, les deux bandes d'absorption caractéristiques : l'une entre D et E, l'autre un peu en avant de F.

La réaction chimique précédente peut être corroborée par l'action paralysante qu'exercent les acides biliaires sur le cœur, utilisée de la manière suivante par Mackay (1) :

On précipite l'urine par deux à trois volumes d'alcool fort, distille le filtratum, et répète l'opération plusieurs fois de suite sur l'extrait aqueux ; la dernière solution alcoolique est précipitée par l'éther en excès ; le précipité, qui contient les sels biliaires, est dissous dans un peu d'eau. Le cœur d'une grenouille mis à nu et humecté avec une goutte de solution de sulfate d'atropine à 1 p. 100, pour annihiler l'action ralentissante du nerf vague, est ensuite arrosé goutte à goutte avec la solution aqueuse de l'extrait urinaire ; en présence des acides biliaires, l'énergie des contractions cardiaques va en diminuant jusqu'à leur arrêt complet.

Excrétion pathologique des acides biliaires

La sécrétion des acides biliaires par les cellules du foie est indépendante de celle des pigments, et se produit à un tout autre moment (Stadelmann) (2), de telle sorte que ces deux sécrétions sont inverses l'une de l'autre. Après leur arrivée dans l'intestin, ils sont décomposés pour la plus grande partie, et leurs produits de décomposition retournent de nouveau à la bile, le reste va aux fèces. On conçoit donc que, dans les conditions normales, ils ne passent qu'en très minime proportion, du sang dans les urines, dont Dragendorff n'a pu extraire que $0^{gr},8$ d'acide biliaire pour 100 litres d'urine normale.

Dans l'ictère par résorption de la bile (ICTÈRE HÉPATOGÈNE), ils apparaissent en quantité plus considérable dans l'urine, à côté de la bilirubine ; ils sont déversés par l'intermédiaire des lymphatiques du foie et du canal thoracique dans le sang, dans lequel ils passent plus facilement des cellules du foie engorgées par la bile que de l'intestin. L'augmentation des acides biliaires dans l'urine ictérique ne tient donc pas à une surproduction dans le foie, auquel cas ils passeraient en bien plus grande quantité par le rein qui est le plus important organe d'excrétion des éléments de la bile, dans les cas d'obstruction des canaux biliaires.

La proportion de sels biliaires qui passent dans les urines est loin de corres-

(1) Mackay, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XIX, p. 279, 1885.
(2) Stadelmann, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XLIII, p. 540, 1888.

pondre à la quantité qui se trouve dans la bile (de 20 à 120 grammes par kilogramme), et ne dépasse pas $0^{gr},34$ en 24 heures (Bischoff, Hoppe-Seyler), même dans les ictères par rétention les plus prononcés ; ils peuvent descendre, dans l'urine, au chiffre de $0^{gr},04$ p. 100 (Hanot), et même manquer complètement dans le sang (Salkowski), alors que l'excrétion du pigment persiste (Stadelmann). Ceci explique comment Legg (1) a trouvé que la proportion des sels biliaires excrétés par les urines, dans l'ictère, n'est que du quart de la quantité sécrétée par l'homme bien portant. Rosenheim (2) n'en a pu constater la présence dans l'urine, trente-six heures avant la mort, dans un cas d'atrophie jaune aiguë du foie ; est-ce parce qu'ils disparaissent plus vite de l'urine que les pigments biliaires dans les cas légers d'ictère ? (Baelde et Lavrand) (3).

L'ictère hématogène ou urobilique, dans lequel les conduits biliaires ne sont pas obstrués, est cependant accompagné d'un trouble dans la fonction hépatique au point qu'il en résulte une moindre formation des acides biliaires ; car c'est à peine si l'on en peut démontrer la présence dans l'urine. Cependant, dans certains cas, ils y apparaissent en quantité non insignifiante, de telle sorte que l'absence des sels biliaires dans l'urine ictérique *ne peut jamais être considérée comme caractéristique de l'ictère urobilique.* Leur augmentation dans le sang peut être exceptionnellement consécutive à une surproduction dans le foie, malgré l'ictère hématogène, ou à un arrêt de leur destruction dans le sang.

De cette discussion, il résulte que la valeur diagnostique de la proportion des acides biliaires contenus dans l'urine ictérique est bien faible ; une augmentation coïncide vraisemblablement avec un ictère hépatogène dont l'existence n'est pas exclue forcément par de minimes quantités. Leur présence en quantité un peu forte n'aurait peut-être d'importance pratique qu'en l'absence de pigment biliaire dans l'urine.

On doit à Feltz et Ritter (4) une étude expérimentale sur l'apparition des sels biliaires et du pigment, dans le sang et les urines, sous l'influence de certains corps toxiques, tels que phosphore en solution huileuse (ingestion stomacale) ou glycérinée (injection veineuse), émétique en solution pris par l'estomac ou injecté dans le sang, acide arsénieux et arséniate de soude ingérés par voie digestive, etc. La présence des sels biliaires dans les urines implique forcément la contamination préalable du sang qui paraît précéder de 24 heures, en moyenne, le passage des sels biliaires dans les urines en quantité suffisante pour les caractériser avec certitude. Hilger avait déjà constaté le passage des acides et pigments biliaires dans l'urine à la suite de l'empoisonnement par le phosphore. La cause de la contamination du sang ne tient pas à une action directe de l'agent toxique employé, car elle manque presque toujours dans les empoisonnements aigus ou suraigus, mais plutôt à une hypersécrétion biliaire éliminatrice du poison, avec résorption partielle de ses sels et de son pigment.

(1) Legg, *V. H. Jahresber.*, t. II, p. 213, 1876.

(2) Rosenheim, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XV, 444, 1889.

(3) Baelde et Lavrand, *Centrabl. f. Physiol.*, t. II, p. 524, 1888.

(4) Feltz et Ritter, *C. R. Acad. des Sc.*, 2 nov. 1875, et *J. de l'anat. et de la physiol.* de Robin, janv. 1876.

ACIDES OXYGÉNÉS AROMATIQUES

C'est à Baumann (1) que l'on doit la démonstration de la présence, dans l'urine normale, de deux acides aromatiques oxygénés et homologues, l'*acide paraoxyphénylacétique* et l'*acide paraoxyphénylpropionique*, qu'il a pu retirer de l'urine de l'homme, du cheval, du chien, du cobaye et de la poule ; ils y sont contenus en très faible quantité, de 0gr,01 à 0gr,02 par litre, chez l'homme, et doivent être rattachés à la putréfaction des matières albuminoïdes dans l'intestin et dans l'intimité même des tissus (Baumann) (2). Leur proportion devient de deux à huit fois plus forte dans les urines pathologiques riches en phénol, dans l'intoxication phosphorée, ainsi qu'après l'ingestion de tyrosine (Blendermann) (3). Ces acides se trouvent dans l'urine sous deux formes : la plus grande partie en liberté, l'autre, plus petite, à l'état d'acide sulfoconjugué.

A ce groupe appartiennent encore : l'*acide oxyamygdalique*, qui apparaît dans l'urine dans les cas de destruction du tissu du foie, l'*acide oxyhydroparacoumarique* après l'ingestion de tyrosine, l'*acide gallique* spécial à l'urine de cheval, l'*acide uroleucinique*, ancien alcaptone, l'*acide homogentisinique* également extrait des urines alcaptoniques, enfin l'*acide kynurénique*, de l'urine de chien (4).

Caractères des urines à acides aromatiques oxygénés. — L'urine riche en ces acides, traitée par un mélange de nitrate de mercure et d'azotite de potassium, donne, déjà à froid et après un temps très court, une coloration rouge foncé (réaction de Millon), tandis qu'en présence de beaucoup de phénol et en l'absence d'acides oxygénés, la coloration ne se produit à froid que très lentement et progressivement (Blendermann).

La présence de ces acides peut être démontrée avec plus de certitude en opérant comme il suit : on chauffe au bain-marie 20 centimètres cubes d'urine acidulée par l'acide chlorhydrique de façon à chasser les phénols volatils, épuise à trois reprises le résidu refroidi par l'éther, agite les solutions éthérées avec un peu de carbonate de soude très dilué, qui s'empare des acides et laisse les phénols non volatils en solution dans l'éther. La solution alcaline, acidulée par l'acide sulfurique, est de nouveau épuisée par l'éther. L'extrait éthéré, dissous dans un peu d'eau et chauffé avec le réactif de Millon, donne la coloration rouge foncé caractéristique des acides oxygénés et d'intensité proportionnelle à leur quantité (Baumann).

Acide paraoxyphénylacétique, $C^8H^8O^3 = HO.C^6H^4—CH^2.COOH$. — Cet acide, dont les propriétés ont été déterminées par Baumann et par E. Salkowsky,

(1) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 304.
(2) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 307; t. X, p. 126.
(3) Blendermann, *Zeistch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 247, 1882.
(4) Consulter, sur l'acide kynurique, l'étude détaillée, faite par Huppert, in *Analyse des Harns* de Neubauer et Vogel, 1890, p. 157-162.

peut être extrait avec le suivant de l'urine par un procédé indiqué par Baumann (1). C'est un corps solide, cristallisé, fusible à 148°, dont la solution aqueuse est colorée en violet gris, puis en vert sale par le chlorure ferrique, en rouge foncé par le réactif de Millon ; il est isomérique de l'acide amygdalique ou phénylglycolique $C^6H^5.O.CH^2—COOH$.

Acide paraoxyphénylpropionique, $C^9H^{10}O^3 = HO.C^6H^4—CH^2.CH^2.COOH$. — Cet acide a fait l'objet des recherches de Hlasiwetz et Malin (1867), Buchanan et Glaser (1869), et de Baumann (1880). De propriétés très voisines de celles du précédent, il s'en distingue surtout par son point de fusion, 125°.

Acide oxyamygdalique, $C^8H^8O^4 = HO.C^6H^4—CH(OH).COOH$. — L'acide oxyamygdalique ou paraoxyphénylglycolique a été trouvé dans l'urine par Schultzen et Riess (2) dans plusieurs cas d'atrophie aiguë du foie, et par Baumann (3) dans deux empoisonnements aigus par le phosphore.

L'**acide oxyhydroparacoumarique** ou paraoxyphényllactique,

$$C^9H^{10}O^4 = HO.C^6H^4 - C^2H^3(OH).COOH,$$

homologue du précédent, a été découvert dans l'urine de cobayes après l'ingestion de tyrosine (Blendermann) (4).

L'**acide gallique,** $C^7H^6O^5 = (HO)^3.C^6H^2.COOH$, a été trouvé par Baumann (5) dans l'urine du cheval et se rattache sans doute aux substances tannifères contenues dans l'alimentation.

Les **acides uroleucinique** et **homogentisinique** constituent, soit séparément, soit par leur mélange, le principe réducteur des urines non diabétiques auquel Bœdeker avait donné le nom d'*alcaptone*, et qui a été confondu ensuite avec la pyrocatéchine.

MATIÈRE ALCAPTONIQUE

Le nom d'*alcaptone* a été donné, en 1859, par Bœdeker (5) à une substance jaunâtre retirée de l'urine d'un diabétique, avide d'oxygène et colorée en noir au contact des alcalis, jouissant d'un grand pouvoir réducteur. Cette substance fut

(1) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 191, 1882.
(2) Schultzen et Riess, *Chem. Centrabl.*, 1869, p. 680.
(3) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 192, 1882.
(4) Blendermann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 256, 1882.
(1) Bœdeker, *Zeitsch. f. rat. Med.* (3), t. VII, p. 138, 1859.

retrouvée, en 1875, dans l'urine d'un phtisique par Fürbringer, et à la même époque dans l'urine de plusieurs enfants par Ebstein et Muller (1), puis par Fleischer, et considérée par ces trois derniers comme identique avec la *pyrocatéchine*.

Baumann démontra ensuite que la pyrocatéchine est l'un des éléments normaux de l'urine du cheval, et qu'elle peut également se trouver dans l'urine humaine sous la forme de dérivé sulfoconjugué.

En 1886, Kirk démontra que l'urine peut renfermer plusieurs composés chimiques présentant les propriétés générales de l'alcaptone de Bœdeker, et réussit à extraire tout d'abord un composé cristallisé qu'il nomma *acide urrhodinique* et qu'il reconnut, en 1889, n'être qu'un mélange d'*acide uroleucinique* cristallin et d'*acide uroxanthinique* amorphe.

Bien que ce dernier se rapproche le plus, par ses propriétés, de l'alcaptone de Bœdeker, l'acide uroleucinique seul a été bien étudié, par Kirk (2) et Marshall (3) entre autres.

Enfin, en 1891, Volkow et Baumann (4) purent suivre pendant quelque temps l'évolution d'une urine à alcaptone, ce qui leur permit d'en bien déterminer les caractères généraux et d'en extraire un principe réducteur qu'ils reconnurent être l'homologue supérieur de l'acide gentisinique ou paraoxysalicylique, et auxquels ils donnèrent, pour cette raison, le nom d'*acide homogentisinique*. Depuis cette époque, la littérature s'est enrichie de trois nouveaux cas d'alcaptonurie : l'un observé par Geyger en 1892, le second par Garnier et Voirin (5), et enfin le dernier par Embden (6) en 1894.

Caractères physiques des urines alcaptoniques. — L'urine à alcaptone, peu *colorée* au moment de l'émission, comme l'urine diabétique, se fonce peu à peu au contact de l'air en allant de la surface vers le fond du vase, plus rapidement et avec plus d'intensité après alcalinisation, en devenant brun foncé. Elle laisse sur le linge des taches rouge foncé ou brunes. La *quantité* émise a toujours été supérieure à la moyenne normale, de 2.000 à 2.030 centimètres cubes ; la *densité*, voisine de la normale, varie avec le régime, mais ne dépasse jamais 1.020.

Caractères chimiques. — Avec la potasse à froid, l'urine brunit rapidement en absorbant l'oxygène de l'air, tandis que la coloration ne se produit qu'à chaud avec l'urine sucrée. Le nitrate d'argent ammoniacal donne un précipité d'argent réduit, à froid avec l'alcaptone, à chaud seulement pour l'urine diabétique; les solutions cupro-potassiques donnent un précipité d'oxydule de cuivre plus lent à se tasser que dans l'urine faiblement sucrée ; les urines alcaptoniques ne réduisent ni l'oxyde de bismuth, ni l'acide picrique en présence des alcalis,

(1) Ebstein et Müller, *Virchow's Archiv*, t. II, p. 554, 1875.
(2) Kirk, *Brit. med. Journ.*, 1886, p. 1017, 1888, p. 232.
(3) Marshall, *Jarh. f. Thierch.*, 1887, p. 225, et *Zeitsch. f. anal. Ch.*, t. XXVII, p. 120, 1888.
(4) Volkow et Baumann, *Zeitsch. f. physiol., Ch.*, t. XV, p. 228, 1891.
(5) Garnier et Voirin, *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, mars 1892.
(6) Embden, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIX, p. 304, 1894, avec un résumé complet de toute la littérature sur ce sujet.

sont complètement dépourvues de pouvoir rotatoire, ne fermentent pas alcooliquement, et conservent leur action réductrice assez longtemps après l'intervention négative de la levure de bière.

Des réactions très sensiblement analogues sont données par les urines qui contiennent de la pyrocatéchine, de l'hydroquinone, de l'acide gallique, soit encore les acides uroleucinique et homogentisinique que nous allons étudier maintenant.

1° ACIDE UROLEUCINIQUE

$C^9H^{10}O^5$

Cet acide est l'homologue supérieur de l'acide gallique, et paraît répondre à la formule de constitution $(HO)^3.C^6H^2.C^2H^4.COOH$ qui en fait l'acide pyrogallol ou mieux trioxyphénol-propionique (Huppert). On en a constaté la présence plus fréquente dans l'urine des enfants que dans celle des adultes, et quelques-uns de ces enfants étaient consanguins. Son apparition dans l'urine a été, en général, indépendante de l'état de santé ; Marshall l'a observé dans un cas de simple affaiblissement général, Bœdeker chez un diabétique atteint d'une tumeur cérébrale. Kirk en a trouvé environ 0,2 p. 100 dans l'urine des enfants qui ont fait l'objet de ses recherches ; il n'a pu en constater la présence dans l'urine du cheval et de la vache, et n'a observé aucune influence du phénol ou de l'acide salicylique sur son excrétion.

Extraction de l'urine. — On réduit l'urine au dixième par évaporation, épuise l'extrait par l'éther pour enlever des impuretés (et environ 1/20 de l'acide qui est perdu, d'après Kirk), acidule cet extrait purifié par 0,5 p. 100 d'acide chlorhydrique et l'épuise de nouveau par l'éther qui s'empare de l'acide uroleucinique et des phénols qui peuvent l'accompagner. La solution éthérée est agitée à son tour avec des solutions renouvelées de carbonate de soude, jusqu'à ce qu'elle ne présente plus de réaction acide ; à ce moment, l'éther retient les phénols en dissolution, tandis que le carbonate de soude s'est emparé de l'acide. Le liquide alcalin, acidulé de nouveau, cède à l'éther l'acide uroleucinique qui cristallise par évaporation du véhicule, mais peut être mélangé d'acide gallique.

Propriétés de l'acide uroleucinique. — Cristaux aiguillés incolores, groupés en mamelons, à saveur et réaction acide, odeur faiblement aromatique, fusibles à 130°,3, sans action sur la lumière polarisée, solubles dans 25 parties d'eau froide, 20 d'eau bouillante, 5 d'éther et 6 d'alcool, insolubles dans le chloroforme et l'éther de pétrole. Il est monobasique, et sa solution aqueuse, instable déjà à froid, est rapidement décomposée à chaud.

La solution alcaline ne se conserve qu'à l'abri de l'air, au contact duquel elle devient brune en absorbant l'oxygène ; une solution à 0,5 p. 100 absorbe son volume de ce gaz (Kirk).

Même en solution très étendue, il réduit la liqueur cupro-potassique et agit de même sur le nitrate mercurique, l'azotate d'argent en solution neutre ou ammoniacale, l'acide chromique, le permanganate de potassium (en l'absence de l'acide chlorhydrique); il n'agit pas sur la solution alcaline d'oxyde de bismuth à un titre moindre de 0,5 d'acide p. 100 (Kirk), ni sur l'acide picrique (Brune).

L'action réductrice de l'acide uroleucinique sur la liqueur de Barressvill est environ cinq fois plus forte que celle de la glucose.

La levure de bière est sans aucune action sur lui (Brune, Marshall).

Au contact du réactif de Millon, il donne, comme l'acide gallique, un précipité rouge brique qui devient gris brun à chaud. Par la superposition d'une solution de l'acide au titre de 0.25 p. 100 à une solution diluée de chlorure ferrique, on obtient, à la surface de séparation, une coloration verte qui disparaît par le mélange des deux liquides (Kirk); dans les mêmes conditions, l'acide gallique donne un précipité noir bleuâtre soluble en vert dans un excès de réactif.

2° ACIDE HOMOGENTISINIQUE

$$C^8H^8O^4 = (OH)^2.C^6H^3.CH^2.COOH$$

Cet acide, homologue supérieur de l'acide gentisinique ou paraoxysalicylique $C^7H^6O^4$, a été extrait par Volkow et Baumann d'une urine alcaptonique par le procédé suivant.

Extraction de l'urine. — L'urine des 24 heures, acidulée par l'acide sulfurique (250 centimètres cubes à 1/12), est agitée avec la moitié de son volume d'éther qu'on sépare de l'urine quand il a pris une teinte rouge brunâtre; on renouvelle trois fois l'épuisement par l'éther. Les solutions éthérées, réunies et filtrées, sont distillées; et l'extrait éthéré, fortement coloré en brun et de réaction acide, est abandonné à l'évaporation spontanée à l'air libre. Il se sépare une masse cristalline, plus ou moins colorée en brun, qu'on dissout dans 250 centimètres cubes d'eau presque à l'ébullition et qu'on additionne d'environ 30 centimètres cubes d'une solution d'acétate de plomb à 1/5. On filtre rapidement, à chaud, et on laisse refroidir le filtratum dans lequel se déposent des cristaux un peu jaunâtres. Ces cristaux, repris par l'eau saturée d'hydrogène sulfuré, donnent naissance à un précipité noir de sulfure de plomb et à une solution qui présente les réactions générales de l'alcaptone. Concentrée à sirop dans le vide, puis abandonnée à elle-même, elle fournit de gros cristaux prismatiques d'acide homogentisinique.

Dosage. — 10 centimètres cubes d'urine sont additionnés, dans une capsule, de 10 centimètres cubes d'ammoniaque à 3 p. 100, puis immédiatement de quelques centimètres cubes de solution de nitrate d'argent à $\frac{1}{10}$ de E; après

cinq minutes de contact, on ajoute 5 gouttes de chlorure de calcium à $\frac{1}{10}$ et 10 gouttes de carbonate ammonique, on agite et on filtre. Le liquide brun, mais limpide, est essayé avec le nitrate d'argent qui ne doit plus précipiter en noir, et par l'acide chlorhydrique qui ne doit donner qu'un faible louche dû au chlorure d'argent. Si le nitrate d'argent est encore réduit, on recommence une opération en augmentant la dose de nitrate d'argent ajoutée à l'urine, jusqu'à ce qu'on obtienne, par HCl, le louche indiquant un petit excès d'argent, et en observant de traiter l'urine par 20 centimètres cubes d'ammoniaque, dès qu'on dépasse le chiffre de 8 centimètres cubes de solution argentique ; 1 centimètre cube de celle-ci correspond à 0gr,004124 d'acide homogentisinique (Baumann) (1).

Propriétés de l'acide homogentisinique. — Prismes transparents, incolores et volumineux, contenant 1 molécule d'eau de cristallisation qu'ils perdent à 100° ; ils sont efflorescents. L'acide fond entre 146°,5 et 147° en se colorant en jaune. Il est soluble dans l'eau et l'éther, insoluble dans le chloroforme et la benzine.

Sa solution aqueuse se colore à l'air et brunit rapidement après addition d'ammoniaque, de soude et même de carbonate de soude, en absorbant l'oxygène de l'air. Avec le nitrate d'argent, il ne précipite l'argent réduit qu'après quelques secondes, tandis qu'il précipite immédiatement en noir l'azotate d'argent ammoniacal. La solution cupro-potassique est également réduite, lentement déjà à froid, rapidement à chaud. Le réactif de Millon donne une coloration jaune, puis un précipité jaune qui devient rouge brique à chaud (comme l'hydroquinone); le chlorure ferrique dilué donne une coloration bleue.

Volkow et Baumann ont préparé divers dérivés de leur acide :

1° L'*homogentisinate de plomb*, cristallisé avec $3H^2O$, soluble dans l'eau bouillante, et en partie, à froid, dans un excès d'acétate de plomb ;

2° L'*éther éthylhomogentisinique*, cristallisant en prismes incolores fusibles vers 119° ;

3° L'*éther diméthylhomogentisinique*, fusible à 124°,5 ;

4° La *lactone* ou *anhydride* de l'acide, $C^8H^6O^3$, fusible à 191°.

Constitution de l'acide homogentisinique. — L'analyse élémentaire de l'acide libre et des dérivés divers énumérés précédemment conduit à la formule totale $C^8H^8O^4$.

Par la fusion potassique, l'acide homogentisinique se décompose en un certain nombre de composés parmi lesquels les auteurs ont reconnu la quinone, l'hydroquinone et l'*acide gentisinique* qui répond à la formule :

$$C^7H^6O^4 = (HO)^2.C^6H^3.COOH$$

La chaleur le décompose en acide carbonique CO^2 et hydroquinone $C^6H^4(OH)^2$;

(1) Baumann, *Zeitsch. f. physiol., Ch.*, t. XVI, p. 268, 1892.

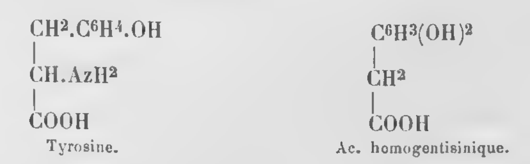
ces considérations conduisent tout naturellement à la formule de constitution

$$C^8H^8O^3 = (HO)^2.C^6H^2.CH^2.COOH$$

qui représente l'hydroquinone dont un H du noyau phénolique est remplacé par le résidu monoatomique ($—CH^2.COOH$) de l'acide acétique. L'acide homogentisinique est donc, en résumé, l'*acide dioxyphénylacétique*, triatomique et monobasique.

Origine, mode de formation. — La plupart des composés aromatiques, notamment les phénols qui sont éliminés par les urines sous la forme de dérivés sulfoconjugués, prenant naissance dans l'intestin aux dépens des matières albuminoïdes, pendant la troisième phase de la digestion pancréatique (phase de fermentation bactérienne), Volkow et Baumann sont partis de ce fait pour rechercher théoriquement et expérimentalement si l'acide homogentisinique n'aurait pas une origine analogue.

Dans les produits de décomposition des albuminoïdes, on trouve constamment de la *tyrosine*, acide α-amidoparaoxyphénylpropionique, dont la formule de constitution, comparée à celle de l'acide homogentisinique, montre de grandes différences dans les groupements chimiques :



Tyrosine. Ac. homogentisinique.

Il paraît donc bien difficile, à première vue, de rattacher ces deux corps l'un à l'autre. Mais, en faisant ingérer de la tyrosine à leur malade, Volkow et Baumann ont observé que l'excrétion d'acide homogentisinique était notablement augmentée, et son dosage par l'azotate d'argent ammoniacal leur a permis de constater que l'augmentation était exactement proportionnelle à la quantité de tyrosine ingérée. Ce fait nouveau semble donner la preuve que, dans certains cas d'ailleurs fort rares, et sous certaines conditions, la tyrosine produite dans l'intestin se transforme en matière alcaptonique ; l'acide phénylamidopropionique $C^6H^5.AzH.CH^2.CH^2.COOH$ est également une substance mère de l'acide homogentisinique (1).

Le processus de cette transformation paraît de nature fermentative et provoquée par certains microbes encore inconnus; en effet, l'ingestion du salol (6 grammes par jour), par le malade atteint d'alcaptonurie, fait baisser l'excrétion de l'acide homogentisinique qui peut tomber à la moitié de la quantité précédemment émise.

Dans ces conditions, la production d'alcaptone aux dépens de la tyrosine

(1) Volkow et Baumann, *loc. cit.*, p. 285.

s'effectuerait avec mise en liberté d'ammoniaque et d'acide carbonique, d'après la formule :

$$\begin{array}{l} CH^2.C^6H^4.OH \\ | \\ CH(AzH^2) \\ | \\ COOH \\ \text{Tyrosine.} \end{array} + 3O = \begin{array}{l} C^6H^3(OH)^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \\ \text{Ac. homogentis.} \end{array} + AzH^3 + CO^2$$

Cette réaction se produirait surtout dans l'intestin grêle ; car on ne trouve pas d'acide homogentisinique dans les fèces. Ce dernier, absorbé sur place, serait transporté par le sang jusqu'à l'émonctoire rénal.

En suite de son ingestion, cet acide passe en nature dans les urines, pour une partie seulement ; une autre partie perd de l'acide carbonique et se transforme en tolyhydroquinone $C^6H^3(OH)^2.CH^3$ que les sulfates du tube digestif font passer à l'état de sulfoconjugué qui est résorbé et éliminé par l'urine dans laquelle on observe une notable augmentation des phénolsulfates.

Ce mode d'élimination de l'acide homogentisinique, observé par les auteurs cités, nous donne peut-être la clef de la formation d'une partie, tout au moins, des acides sulfoconjugués aromatiques dans l'organisme. Pendant leur digestion dans l'intestin grêle, les matières albuminoïdes se décomposent partiellement et donnent de la tyrosine qu'une fermentation transforme en partie, sur le lieu même de sa production, en acide homogentisinique. Si ce dernier n'est produit qu'en petite quantité, il se décompose complètement en acide carbonique et en dérivé sulfoconjugué de la tolyhydroquinone qui passe dans les urines ; mais que, pour une raison quelconque, la production de tyrosine vienne à augmenter, elle passe encore à l'état d'alcaptone dont une partie seulement subit la transformation physiologique précédente et donne lieu à une augmentation notable des phénolsulfates de l'urine, augmentation vérifiée par Volkow et Baumann ; quant à l'excès non modifié, il passe directement dans le sang et provoque l'alcaptonurie.

Variations pathologiques des acides aromatiques oxygénés. — Brieger a observé que la proportion des acides croît simultanément, en général, avec celle du phénol, dans les urines pathologiques, excepté dans l'anémie pernicieuse où, à côté d'une augmentation des acides, il n'a trouvé qu'une faible quantité de phénol. Ces acides persistent encore dans l'urine, alors même que la suppression de la putréfaction intestinale a déterminé la disparition complète de tous les dérivés sulfoconjugués (Baumann). Il résulte des recherches de Baumann, corroborant les observations de Brieger et établissant qu'en général il y a augmentation simultanée et à peu près proportionnelle des acides oxygénés et des sulfoconjugués aromatiques, que l'appréciation quantitative de ces derniers donne une mesure suffisante de la quantité des produits et par suite de l'intensité de la putréfaction.

ACIDE SKATOLCARBONIQUE

$C^9K^8Az.COOH$

Nous connaissons déjà deux dérivés du skatol qui se trouvent dans les urines, les acides skatoxylsulfurique et skatoxylglycuronique. Il en existe un troisième, l'acide skatolcarbonique, dont la présence paraît probable sans qu'on ait pu encore le retirer en nature de l'urine.

C'est en préparant les acides oxygénés aromatiques contenus dans l'urine que Baumann (1) a trouvé, à côté d'eux, un corps à fonction acide, azoté, très peu soluble dans l'eau, s'en séparant sous la forme de gouttelettes huileuses, donnant, sous l'influence de l'acide azotique rutilant, un précipité déjà rougeâtre et semblable à l'indol, devenant résineux au contact d'un excès d'acide ; les solutions aqueuses étendues, au contact des microbes de la putréfaction, fournissaient une proportion non insignifiante de skatol, mais pas d'indol. L'ébullition prolongée de ce corps ou de l'urine avec l'acide chlorhydrique concentré produisait des dérivés résineux qui n'ont plus donné de skatol.

E. Salkowski (2) a pu retirer de l'urine humaine un acide soluble, que ses réactions semblent prouver identique à l'acide skatolcarbonique qu'il a découvert et étudié avec H. Salkowski (3) ; mais, comme on l'a vu, on n'a pu encore extraire cet acide de l'urine, de façon à le caractériser avec une certitude absolue.

Otto (4) n'a pas réussi à en démontrer la présence dans l'urine d'un diabétique très riche en dérivé sulfoconjugué skatolique.

L'acide skatolcarbonique (5), s'il existe réellement dans l'urine, trouve certainement son origine dans le skatol qui résulte de la putréfaction des matières albuminoïdes dans l'intestin.

Aux acides aromatiques qui viennent d'être décrits et qui appartiennent à l'urine humaine, il y a lieu de rattacher deux acides spéciaux à l'urine du chien, les acides *kynurénique* et *urocanique*, dont le premier, tout au moins, a des relations bien nettes avec les corps de la série aromatique.

(1) Baumann, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XIII, p. 284, 1880.
(2) E. Salkowski, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. IX, p. 32, 1885.
(3) H. et S. Salkowski, *Ber. d. chem. Geselsch.*, t. XIII, p. 191 et 2217, 1880 ; *Zsch. f. phys. Ch.*, t. IX, p. 13, 1885.
(4) Otto, *Pflüger's Archiv*, t. XXXIII, p. 617, 1884.
(5) Consulter, sur cet acide, propriétés et reconnaissance dans l'urine, Huppert, in *Anal. d. Harn.* de Neubauer et Vogel, 1890, p. 163.

ACIDE KINURÉNIQUE

$C^{10}H^7AzO^3, H^2O = HO.C^9H^5Az.COOH, H^2O$

L'acide kinurénique ou oxychinolincarbonique a été découvert, par Liebig (1), dans l'urine du chien où il se trouve en quantité variable, suivant la nature de l'alimentation ; la proportion atteint son maximum avec le régime carné, est plus faible avec le régime lacté et tombe au minimum avec l'alimentation exclusive de pain (Naunyn et Riess, A. Schmidt). Sa production serait indépendante, d'après Baumann (2), de la putréfaction intestinale, et cependant Haagen (3) a vu une moindre quantité d'acide kinurénique dans les urines, après l'ingestion d'aliments stérilisés. L'acide kinurénique n'existe pas dans l'urine humaine (Hofmeister).

Extraction de l'urine. — Liebig précipitait l'acide kinurénique de l'urine du chien au moyen de l'acide chlorhydrique, et obtenait ainsi un précipité très complexe et de purification assez difficile; de tous les procédés imaginés depuis, par Schmiedeberg et Schultzen, Schneider, Hofmeister, etc., nous n'indiquerons que celui de ce dernier.

Hofmeister (4) recommande de ne mettre en œuvre que l'urine absolument fraîche du chien; il ajoute au liquide $\frac{1}{10}$ de son volume d'acide chlorhydrique concentré, puis une solution chlorhydrique d'acide phosphotungstique tout le temps qu'il se produit un précipité ; celui-ci est lavé par décantation avec une solution très diluée $\left(\text{au } \frac{1}{20}\right)$ d'acide sulfurique, jusqu'à disparition de toute trace de chlorure, exprimé et mis en ébullition avec un excès d'eau de baryte. Le liquide filtré, débarrassé de l'excès de baryte par un courant d'acide carbonique, refiltré, est réduit par évaporation à un petit volume, puis traité par l'acide chlorhydrique jusqu'à forte réaction acide, et abandonné au repos pendant 24 heures. L'acide kinurénique se sépare cristallisé en aiguilles soyeuses, mais toujours colorées par des pigments et souillé par un peu d'acide urique.

Pour le débarrasser de l'acide urique, on peut ou bien le faire bouillir avec du carbonate de baryte et de l'eau qui laisse l'acide urique insoluble, et précipiter par l'acide chlorhydrique la solution filtrée, ou bien le dissoudre dans l'ammoniaque qui transforme l'acide urique en urate ammonique insoluble, ou tout simplement le traiter par l'alcool absolu bouillant qui ne dissout que l'acide kinurénique.

On le décolore autant que possible en traitant sa solution ammoniacale diluée

(1) Liebig, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. LXXXVI, p. 125.
(2) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 131, 1886.
(3) Haagen, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1899, p. 214.
(4) Hofmeister, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V, p. 66, 1881.

par l'acétate de plomb, jusqu'à production d'un précipité moyennement abondant ; le filtratum jaunâtre donne, par l'acide chlorhydrique, un acide à peine coloré, dont le sel de baryum est traité par le noir animal (Hofmeister). On peut, d'ailleurs, l'obtenir incolore en précipitant l'urine primitive par l'acétate de plomb, décomposant le précipité par l'hydrogène sulfuré et filtrant le liquide bouillant (Niggeler).

Propriétés. — L'acide kinurénique cristallise en fines aiguilles incolores et soyeuses ; insoluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'eau bouillante (1 p. 100) et l'alcool froid (1 p. 500), il est plus soluble dans l'alcool bouillant, ainsi que dans l'éther ; il perd sa molécule d'eau de cristallisation à 150°.

Chauffé dans un tube, il fond en se colorant en brun, et se volatilise complètement, en laissant comme résidu une trace de charbon ; le sublimé est blanc, soyeux et très soluble dans l'alcool (Liebig). A 265°, il fond et se dédouble en acide carbonique et en une base, la KINURINE, dont on a démontré l'identité avec l'oxyquinoléine :

$$\underset{\text{Ac. kinurénique.}}{C^{10}H^7AzO^3} = \underset{\text{Kinurine.}}{C^9H^7AzO} + CO^2$$

Cette décomposition fixe la constitution de l'acide kinurénique et en fait un *acide oxyquinoléincarbonique* $C^9H^5Az\left\{\begin{array}{l}OH\\CO^2H\end{array}\right.$ (Schmiedeberg et Schultzen) (1).

D'ailleurs, par la distillation dans un courant de vapeur d'eau sèche avec la poudre de zinc, il donne de la quinoléine C^9H^7Az, et chauffé à 240° avec de l'acide chlorhydrique, il fournit un corps basique qui donne encore de la quinoléine par la distillation avec la poudre de zinc (Kretschy) :

$$\underset{\text{Kinurine.}}{C^9H^7AzO} + H^2 = \underset{\text{Quinoléine.}}{C^9H^7Az} + H^2O.$$

L'acide kinurénique sature parfaitement les bases et forme des sels dont les alcalins seuls sont bien solubles. On a obtenu, cristallisés, les sels de potassium, calcium, baryum et cuivre (Liebig, Kretschy); c'est le sel barytique qui cristallise le plus facilement; la solution ammoniacale perd son ammoniaque par l'évaporation et laisse se déposer l'acide kinurénique libre.

Le sel barytique $(C^{10}H^6AzO^3)^2Ba$, obtenu en dissolvant l'acide dans la baryte chaude, dont on élimine ensuite l'excès par l'acide carbonique et filtrant la solution bouillante, cristallise très facilement par le refroidissement en lamelles minces triangulaires ou en aiguilles qui contiennent 3 molécules d'eau de cristallisation, suivant Schmiedeberg et Schultzen, 4 1/2 H^2O, d'après Kretschy. Très peu soluble dans l'eau froide, il se dissout facilement dans l'eau bouillante,

(1) Schmiedeberg et Schultzen, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLXIV, p. 155.

mieux encore dans la baryte chaude, et perd toute son eau de cristallisation à 150-160°.

L'acide kinurénique forme également, avec les acides minéraux, des combinaisons définies, solubles dans un excès d'acide, mais dont l'acide kinurénique est déplacé et précipité par un excès d'eau. La combinaison chlorhydrique $C^{10}H^7AzO^3.HCl$ a été préparée par Brieger, et le chloroplatinate par Kretschy. Avec l'acide phosphotungstique, il donne un composé insoluble dans les acides minéraux, mais soluble dans l'acide acétique (Hofmeister).

Chauffé avec de l'acide chlorhydrique concentré à 240°, l'acide kynurénique se dédouble en acide carbonique et kinurine qui se combine avec l'acide minéral (Kretschy); l'acide chlorhydrique et le chlorate de potassium donnent de la *tétrachloroxykinurine* $C^9H^3Cl^4AzO^2$, et divers autres produits (Jaffé).

Les solutions d'acide kinurénique donnent, avec l'eau de brome, un abondant précipité jaune citron qui devient rapidement cristallin (Baumann), et se décompose, à chaud, en acide carbonique et *tétrabromokynurine* $C^9H^3Br^4AzO$ (Brieger).

ACIDE UROCANIQUE

$C^{12}H^{12}Az^4O^4,4H^2O$

Cet acide a été trouvé accidentellement et en quantité notable, 2 à 3 grammes par 24 heures, par Jaffé (1), dans l'urine d'un chien qui l'excréta pendant longtemps; mais il n'en put constater l'existence dans celle de plusieurs autres animaux de même espèce.

Extraction. — L'auteur a épuisé par l'éther l'extrait alcoolique de l'urine acidulé par l'acide sulfurique. Les solutions éthérées, réunies et distillées, ont laissé un résidu qui s'est pris en une masse de cristaux; ces cristaux essorés, lavés avec un peu d'eau froide, puis d'alcool, pour enlever une trace d'urée, sont purifiés par une cristallisation dans l'eau chaude. La combinaison cristalline obtenue, redissoute dans l'eau, est décomposée par l'eau de baryte qu'on ajoute tant qu'il y a précipitation. Le liquide filtré et évaporé laisse se déposer des cristaux aiguillés qui constituent l'acide urocanique.

Propriétés. — L'acide urocanique cristallise en prismes ou en fines aiguilles renfermant 4 molécules d'eau de cristallisation qu'il perd à 105°; insoluble dans l'alcool et l'éther, peu soluble dans l'eau froide, il se dissout mieux dans l'eau chaude. Il s'unit à la fois aux acides et aux bases en donnant des combinaisons solubles dans l'eau et pour la plupart cristallines, et possède une réaction acide au tournesol.

Il fond à 212-213°, en se décomposant, perd de l'eau et de l'acide carbonique,

(1) Jaffé, *Ber. d. ch. Gesellsch.*, t. VII, 1669 et t. VIII, p. 811.

et laisse comme résidu une huile brunâtre, qui se prend par le refroidissement en une masse vitreuse, fluorescente et verdâtre, constituée par une base, l'urocanine, dont Jaffé représente la formation par la formule suivante :

$$C^{12}H^{12}Az^4O^4 = C^{11}H^{10}Az^4O + CO^2 + H^2O.$$

Ac. urocanique. Urocanine.

L'urocanine $C^{11}H^{10}Az^4O$ est très alcaline, amorphe, insoluble dans l'eau froide, plus soluble à chaud, peu soluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool ; elle forme, avec les acides, des sels solubles et amorphes, et un chloroplatinate $C^{11}H^{10}Az^4O.2HCl.PtCl^4$, qui se précipite en une poudre rouge, dense, insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, et devenant peu à peu cristalline.

Le dédoublement de l'acide urocanique sous l'influence de la chaleur, avec production d'un corps à fonction basique et d'acide carbonique, le rapproche de l'acide kinurénique.

CHAPITRE VII

DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES

Généralités

C'est à Buliginsky (1) et à Hoppe-Seyler (2) que l'on doit d'avoir démontré la présence, dans l'urine normale de l'homme et des animaux et, surtout, des carnivores, de combinaisons phénoliques sulfoconjuguées auxquelles Baumann (3) attribue la formule générale $R.O.SO^2.H$. Les phénols qui sont excrétés sous cette forme sont multiples ; les principaux sont le phénol ordinaire, le paracrésol, la pyrocatéchine (homme et cheval), l'indoxyle et le skatoxyle ; certains acides oxygénés aromatiques passent également dans les urines, en faible proportion, à l'état de dérivés sulfoconjugués, ainsi que Baumann (4) l'a constaté chez le cheval et le chien, mais sans pouvoir déterminer la nature de l'élément aromatique.

Les phénols ainsi excrétés par l'urine proviennent de la fermentation intestinale des matières albuminoïdes ou des dérivés benzoylés contenus dans l'alimentation végétale (Baumann).

En effet, les acides sulfoconjugués disparaissent de l'urine des chiens à la suite de l'injection de calomel antiseptique (Baumann, 1886), et diminuent notablement par l'antisepsie intestinale (Bouchard) ; d'autre part, la neutralisation de l'acide chlorhydrique du suc gastrique par le carbonate de chaux favorise la putréfaction intestinale et détermine une augmentation manifeste des sulfoconjugués urinaires (Kast, 1889).

Introduits directement dans les voies digestives, les phénols apparaissent encore dans les urines à l'état de sulfoconjugués, dont la proportion est également augmentée par l'ingestion d'acide sulfurique libre ; et si la quantité d'acide minéral

(1) Buliginski, *H. S., s. med. chem. Untersuch.*, 1886, p. 234.
(2) Hoppe-Seyler, *Pflüger's Archiv*, t. V, p. 470, 1872.
(3) Baumann, *Deutsch. ch. Gesellsch.*, 1878, p. 1907.
(4) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. X, p. 125, 1886.

qu'ils rencontrent est insuffisante pour déterminer la transformation de tout le phénol en éther sulfurique, l'excès apparaît alors sous la forme de dérivé glycuronique (Baumann (1), Schmiedeberg) (2).

Plus récemment, Reale (3) a montré que, dans ces circonstances (excès de phénol absorbé), une partie du phénol se combine à l'acide phosphorique et passe dans les urines sous la forme nouvelle d'*acide phénolphosphorique*, l'acide minéral ne provenant pas de la lécithine dont la quantité contenue dans le sang est beaucoup trop faible pour suffire à cette synthèse. De la sorte, nous connaissons aujourd'hui trois conjugués phénoliques qui peuvent coexister dans l'urine : les acides *phénylsulfurique*, *phénylphosphorique* et *phénylglycuronique*.

Après leur ingestion, les dérivés éthérés du phénol, tels que carbonate, succinate, benzoate et salicylate de phényle, sont dédoublés dans l'économie en leurs éléments constituants, et chacun d'eux est éliminé pour sa part sous sa forme habituelle par les urines, le phénol mis en liberté se transformant au préalable dans l'intestin en acide phénylsulfurique (Lesink) (4).

D'une façon générale, tous les corps à fonction phénolique subissent, dans l'économie animale, une transformation analogue en éther sulfoconjugué, transformation dont Baumann place le siège probable dans le foie en se basant sur ce que l'administration de phénol est suivie de l'apparition de phénylsulfate dans le sang (5), ce qui exclut le rein comme lieu de cette synthèse, et, en second lieu, sur ce que l'on trouve dans le foie une quantité bien plus considérable de sulfoconjugués que dans le sang. Baumann a montré que ces éthers ne sont pas volatils, résistent à l'action de l'acide acétique, mais sont dédoublés en phénol et acide sulfurique par les acides minéraux; il en est de même des acides phénylglycuroniques. Et des phénols mis en liberté, ceux qui sont monoatomiques, tels que le phénol ordinaire, le crésol, peuvent être extraits par distillation, tandis que les phénols polyatomiques, tels que la pyrocatéchine, l'hydroquinone, sont fixes.

Nous allons étudier successivement les divers phénols que l'urine peut contenir à l'état d'éthers sulfoconjugués, à savoir : le phénol ordinaire, le crésol, la pyrocatéchine, l'hydroquinone, l'indoxyle et le skatoxyle.

PHÉNOL, ACIDE PHÉNIQUE

$C^6H^5.OH$

Extrait tout d'abord de l'urine de vache par Stœdeler (6), le phénol existe constamment dans l'urine des herbivores, non pas libre (Hoppe-Seyler) mais surtout sous la forme d'ACIDE PHÉNYLSULFURIQUE $C^6H^5.O.SO^2.OH$, improprement

(1) Baumann, *Pflüger's Archiv*, t. XIII, p. 229, 1876.
(2) Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XIV, p. 306, 1881.
(3) Reale, *Münch. med. Wochensch.*, 1890, n° 4, p. 70.
(4) Lesink, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXIV, p. 167, 1887.
(5) Baumann, *Pflüger's Archiv*, t. XIII, p. 285, 1876.
(6) Stœdeler, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. LXXVII, p. 17, 1885.

appelé encore acide phénolsulfurique. Le phénol a été trouvé aussi dans l'urine de l'homme, du cheval, du chien, du lapin, mais non dans celle des poulets et des grenouilles (Christiani).

L'urine normale de l'homme soumis à un régime mixte n'en contient que des traces, 0gr,003 à 0gr,028 (moyenne 0gr,015) pour les 24 heures (Brieger) (1); la proportion, plus faible encore avec un régime exclusivement animalisé, 0gr,0005 par litre (Munk), augmente avec le régime végétal; aussi en trouve-t-on beaucoup plus dans l'urine des herbivores (0gr,913 par litre d'urine de cheval) (Munk) (2). L'excrétion est également accrue après l'absorption du phénol en nature, de la benzine qui est oxydée et transformée d'abord en phénol, de l'acide paraoxybenzoïque qui se décompose, dans l'économie aussi bien que par la putréfaction, en phénol et acide carbonique.

Après l'ingestion du phénol, il n'en est excrété par les urines que 2 ou 3 p. 100 chez l'homme (Munk), de 42 à 70 p. 100 chez le chien (Auerbach), et 41 à 54 p. 100 chez le cheval (Munk).

A l'état pathologique, le phénol augmente jusqu'à 0gr,44 au litre, à la suite de la stagnation du contenu intestinal surtout dans les dernières parties du petit et du gros intestin, dans la péritonite, l'étranglement interne, le choléra (Hoppe-Seyler), dans les suppurations principalement avec pus fétide, la pioémie (Salkowski, Brieger), et dans l'intoxication phosphorée (Blendermann) (3) ou par l'acide sulfurique (Litten) (4). L'ingestion de tyrosine agit dans le même sens (Brieger, Blendermann).

La proportion de phénol contenue dans les urines diminue, au contraire, dans l'anémie pernicieuse ou *post partem*, le scorbut, la chlorose, la scrofulose, la cirrhose du foie et l'ascite, l'ulcère de l'estomac, etc. (Brieger).

On a observé que les urines riches en indican l'étaient en même temps en phénol; mais l'inverse n'est pas exact, et une urine riche en phénol peut être pauvre en indican.

Baumann (5) a réussi à extraire l'acide phénylsulfurique de l'urine du cheval et de l'urine humaine; mais, dans la pratique, on se contente de le caractériser par les réactions du phénol qu'on extrait au moyen de la distillation de l'urine acidulée par un acide minéral (Voir *Chimie analytique des tissus et organes*).

Coloration des urines phénoliques. — Les urines très riches en phénol (absorption par voie interne ou par la peau, pansements chirurgicaux) possèdent une coloration particulière qu'elles acquièrent surtout au contact de l'air (Maly); après leur émission, elles se foncent et passent par le vert olive, pour devenir brun foncé et même noires. La coloration se propage, d'ailleurs, dans le liquide, du haut en bas, et se produit aussi après l'ingestion de l'hydroquinone, de la résorcine, de la pyrocatéchine, de l'aniline, de l'acide salicylique et du salol, du paramidophénol, du pyrogallol, de la kairine, de l'acétylphénylhydrazine, etc. La

(1) Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 243, 1878-79.
(2) Munk, *Pflüger's Archiv*, t. XII, p. 145, 1876.
(3) Blendermann, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. VI, p. 240, 1882.
(4) Litten, *Berl. klin. Wochensch.*, t. XLIV, p. 643, 1881.
(5) Baumann, Ueber Sulfosaüsen im Harn, *Ber. d. d. ch. Gesell.*, t. IX, p. 54, 1876.

matière colorante ainsi développée a été attribuée, par Baumann et Preusse (1), à la présence de plusieurs produits d'oxydation de l'hydroquinone, mais le produit final paraît de nature humique; car Hoppe-Seyler (2) l'a obtenu, hors de l'organisme en partant des acides protocatéchique et pyrogallique, et Udranszky (3) a extrait des substances humiques de l'urine du chien.

Baumann et Preusse admettent que le phénol s'oxyde en grande partie dans l'économie, ce qui explique la proportion relativement faible qui passe dans l'urine humaine, et se transforme surtout en hydroquinone. Celle-ci apparaît dans les urines, pour la majeure partie, sous la forme de sulfoconjugué incolore; mais une autre partie serait transformée en produits d'oxydation brunâtres; une partie du phénol passerait, en outre, à l'état de pyrocatéchine (Brieger).

Extraction de l'acide phénylsulfurique. — On évapore 8 à 10 litres d'urine de chien soumis à une ingestion journalière de plusieurs grammes de phénol, traite le résidu sirupeux par l'alcool à 95° centésimaux, et filtre la solution refroidie qu'on précipite ensuite par une solution alcoolique d'acide oxalique. Le filtratum nouveau est alcalinisé très légèrement par la potasse, jeté de nouveau sur filtre et enfin distillé pour chasser l'alcool. L'extrait sirupeux, abandonné au froid, mieux encore au contact d'un mélange réfrigérant, laisse déposer des cristaux lamellaires de phénylsulfate de potassium qu'on essore pour enlever l'eau-mère d'imprégnation et purifie par cristallisation dans l'alcool (Baumann) (4).

CRÉSOL

$$C^7H^7.OH = CH^3.C^6H^4.OH$$

Le crésol, ou méthylphénol, accompagne le phénol dans l'urine de l'homme et des herbivores; c'est le paracrésol (1,4) qui prédomine, accompagné d'orthocrésol (1,2) dans l'urine humaine, et de métacrésol (1,3) dans celle du cheval. La présence du crésol dans l'urine a été découverte, chez la vache, par Stædeler qui le désigna par le nom d'*acide taurylique*.

Chez l'homme aussi bien que chez les herbivores, le crésol constitue la majeure partie des dérivés phénoliques qui passent dans les urines (Baumann et Brieger) (5); et, comme phénol et crésol sont tous deux volatils et possèdent en commun un certain nombre de réactions de coloration, on ne peut caractériser le crésol par la simple distillation de l'urine fortement acidulée; il faut séparer les deux

(1) Baumann et Preusse, *Du Bois-Raymond's Archiv*, 1879, p. 245.
(2) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 99.
(3) Udranszky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 60.
(4) Baumann, *Pflüger's Archiv*, t. XIII, p. 294.
(5) Baumann et Brieger, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XII, p. 804.

corps à l'état de dérivés sulfoconjugués, en formant leurs sels barytiques, celui de l'acide paracrésolsulfurique étant insoluble dans l'eau (Baumann), ou bien encore transformer les phénols volatils extraits de l'urine, par la fusion potassique, en dérivés acides de la série benzoïque, ce qui exige une proportion assez forte de ces composés.

L'*acide crésolsulfurique* peut être extrait en nature et sous forme de sel potassique, de l'urine du cheval, par le procédé appliqué par Baumann au dérivé correspondant du phénol.

PYROCATÉCHINE

$$C^6H^4 \left\{ \begin{array}{l} OH_{(1)} \\ OH_{(2)} \end{array} \right.$$

La pyrocatéchine, orthodioxybenzol, existe également dans l'urine humaine en plus grande quantité que dans celle du cheval, et disparaît aussi bien chez les carnivores que chez les herbivores sous l'influence du régime carné exclusif ; elle est également sous la forme de dérivé sulfoconjugué et provient de l'acide protocatéchique ou pyrocatéchin-carbonique $(OH)^2.C^6H^3.COOH$, très répandu dans le règne végétal (Preusse) (1). La proportion de pyrocatéchine contenue dans l'urine augmente notablement après l'ingestion de phénol ou d'acide phénylsulfurique (Baumann et Preusse, Brieger), ou de benzine (Nencki et Giacoma, Schmiedeberg). Moscatelli (2) a constaté la présence de la pyrocatéchine en certaine proportion dans l'urine du chien enragé.

L'ALCAPTONE de Bœdeker (3), observée dans certains cas d'urine se colorant en brun au contact de l'air et réduisant la liqueur cupro-potassique, est différenciée complètement aujourd'hui de la pyrocatéchine avec laquelle on l'a longtemps confondue ; elle est constituée par un mélange, en proportion variable, d'acide uroleucinique et d'acide homogentisinique (voir p. 895).

Extraction de la pyrocatéchine. — Les urines à pyrocatéchine, alcalinisées, se colorent rapidement en brun au contact de l'air ; il en est de même pendant leur fermentation ammoniacale. Pour en retirer la pyrocatéchine, on distille l'urine acidulée fortement par l'acide chlorhydrique jusqu'à séparation complète des phénols volatils, et épuise le résidu fixe, successivement, par l'éther et l'éther acétique. Les solutions éthérées évaporées laissent un extrait qu'on redissout dans l'eau et sature par le carbonate de baryum ; le filtratum est de nouveau

(1) Preusse, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 329.
(2) Moscatelli, *Virchow's Archiv*, t. CXXVIII, p. 181, 1892.
(3) Bœdeker, *Zeitsch. f. rat. Med.* (3) t. VII, p. 130, 1859, et *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXVII, p. 98, 1861.

épuisé par l'éther qui laisse cristalliser par évaporation la pyrocatéchine (Schmiedeberg) (1).

Mais, comme cette pyrocatéchine peut être mélangée d'hydroquinone, on lave les cristaux désséchés avec de la benzine froide qui dissout la pyrocatéchine et laisse l'hydroquinone insoluble.

Réactions caractéristiques. — La pyrocatéchine cristallise en prismes incolores de ses solutions aqueuses ou alcooliques, en larges tables de la solution benzinique.

On la caractérise par la réaction de coloration qu'elle donne avec le chlorure ferrique, et que l'on applique de la manière suivante : La solution aqueuse de pyrocatéchine est traitée par le chlorure ferrique très dilué qui produit une coloration vert foncé. Le liquide, additionné d'acide tartrique, puis neutralisé par l'ammoniaque sans excès, devient violet et passe au rouge cerise au contact d'un excès d'alcali ; la coloration rouge est beaucoup plus intense que la verte (Hlasiwetz et Barth, Ebstein et Müller) (2), en laquelle elle se transforme de nouveau sous l'influence de l'acide acétique.

HYDROQUINONE

$$C^6H^4 \begin{cases} OH_{(1)} \\ OH_{(4)} \end{cases}$$

L'hydroquinone, ou paradioxybenzol (1,4), existe encore dans l'urine à l'état de dérivé sulfoconjugué, *acide hydroquinone-sulfurique*, mais ne semble y apparaître qu'après son ingestion ou celle du phénol ou du benzol (Baumann et Preusse, Nencki, Brieger). Elle lui communique aussi la propriété de se foncer, au contact de l'air, après alcalinisation.

On l'extrait de l'urine par le procédé de Schmiedeberg décrit à propos de la pyrocatéchine, et la caractérise par les réactions suivantes : — elle cristallise en aiguilles ou en lamelles incolores ; — chauffée avec précaution dans un tube d'essai, elle fond vers 169°, et donne des vapeurs violettes qui se condensent en cristaux bleu indigo sur les parties froides du tube (Baumann et Preusse) (3) ; — chauffée avec le chlorure ferrique ou tout autre oxydant, elle donne l'odeur caractéristique de la quinone.

(1) Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XIV, p. 305.
(2) Ebstein et Müller, *Virchow's Archiv*, t. LXV, p. 394, 1875.
(3) Baumann et Preusse, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 157.

Origine et rôle physiologique des phénols mono- et diatomiques

L'**acide phénique** est un produit de la putréfaction intestinale des matières albuminoïdes, et paraît se rattacher à la tyrosine ou hydroxyphénylènalanine qui est un terme constant de leur dédoublement par hydratation, et dont l'ingestion en nature est suivie d'une augmentation notable des sulfoconjugués urinaires (Brieger) (1). La proportion de phénol formée dans l'intestin est difficile à déterminer; mais on peut admettre que 100 grammes de matière protéique ne donnent que 1gr,5 au maximum de phénol, quantité suffisante pour expliquer celle des phénolsulfates contenus dans l'urine de l'homme et des carnivores. Pour les herbivores, qui ne consomment qu'une très minime quantité d'albuminoïdes, on est forcé de rattacher la quantité relativement considérable de phénol excrétée aux substances aromatiques contenues dans l'alimentation végétale, lesquelles sont transformées dans l'économie comme le sont la benzine, les acides oxygénés de la série benzoïque à fonction mixte (acide paraoxybenzoïque, par exemple), après leur ingestion.

L'origine albuminoïde du phénol urinaire est démontrée par sa présence dans l'urine des enfants nouveau-nés, par sa persistance avec le régime exclusivement animal, enfin par l'apparition de l'acide carbolique après l'alimentation carnée dans l'urine de poulets qui n'en contient point à l'état normal (Senator) (2). On le voit augmenter notablement dans toutes les circonstances qui déterminent la stagnation du contenu intestinal (obstruction intestinale, constipation, ligature de l'intestin, etc.) ou accélèrent et augmentent les phénomènes de putréfaction dans le tube digestif, en particulier la suspension de l'arrivée de la bile dans l'intestin, dans l'ictère catarrhal (Biernacki) (3). Inversement, les antiseptiques qui diminuent ou arrêtent cette putréfaction peuvent déterminer la disparition des phénolsulfates dans l'urine.

Le phénol ainsi produit dans le tube digestif pénètre dans le sang au fur et à mesure de sa formation, de sorte qu'on n'en trouve plus que des traces dans les fèces. Mais où et comment s'effectue sa transformation en sulfoconjugués? C'est ce que l'on ignore encore ; car il ne paraît pas que ces derniers existent dans le sang normal, et ils ne se forment pas dans les reins (Christiani et Baumann). Serait-ce dans l'intimité des tissus qu'aurait lieu l'éthérification ? Le seul fait qui parle en faveur de cette hypothèse est la production d'acide phénolsulfurique dans l'ébullition d'un mélange de phénol et de sulfate de soude au contact de la pulpe du muscle ou du foie, ou encore de sang défibriné, observée par W. Kochs.

Quant au **crésol** qui accompagne toujours le phénol dans l'urine de l'homme et des herbivores, il paraît avoir la même origine physiologique que le premier e dériver également des matières albuminoïdes dans la putréfaction desquelles il prend naissance en notable quantité (Baumann et Brieger). Suivant Baumann (4), le crésol serait un terme intermédiaire entre la tyrosine produite dans la décomposition des substances protéiques et le phénol, et dériverait de l'acide paraoxy-

(1) Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 241.
(2) Senator, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 1.
(3) Biernacki, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XLIX, p. 87, 1891.
(4) Baumann, *Ber. d. d. Gesellsch.*, t. 22, 1879, et *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, 1880.

phénylacétique que l'on trouve également dans l'urine humaine et qui se rattache lui-même à la tyrosine avec formation intermédiaire d'acide paraoxybenzoïque, ainsi que le montrent les formules suivantes :

$$\begin{matrix} CH^2.C^6H^4OH \\ | \\ CH.AzH^2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + O^2 = \begin{matrix} CH^2.C^6H^4OH \\ | \\ COOH \end{matrix} + CO^2 + AzH^3$$

Tyrosine. — Ac. paraoxyphénylacétique. — Ammoniaque.

$$\begin{matrix} CH^2.C^6H^4OH \\ | \\ COOH \end{matrix} = CH^3.C^6H^4.OH + CO^2$$

Ac. paraoxyphénylacét. — Paracrésol.

$$CH^3.C^6H^4.OH + O^3 = OH.C^6H^4.COOH + H^2O$$

Paracrésol. — Ac. paraoxybenzoïque.

$$OH.C^6H^4.COOH = C^6H^5.OH + CO^2$$

Ac. paraoxybenzoïque. — Phénol.

Des phénols diatomiques, la ***pyrocatéchine*** a été rattachée, par Preusse, à l'acide protocatéchique qui est très répandu dans le règne végétal et dont elle dérive par perte de une molécule d'acide carbonique :

$$(OH)^2.C^6H^3.COOH = C^6H^4(OH)^2 + CO^2$$

Ac. protocatéchique. — Pyrocatéchine.

Mais elle peut provenir, ainsi que son isomère, l'***hydroquinone***, d'une oxydation du phénol ou même de la benzine, après leur ingestion, ce qui coïncide avec la disparition d'une partie de ce phénol dans l'économie animale, et surtout chez l'homme où l'on ne retrouve dans les urines que 2 à 3 p. 100 de la quantité ingérée. Il est vrai que, dans ce cas, l'ensemble des quantités totales des divers phénols excrétés à côté de l'acide phénique, tels que crésol, pyrocatéchine et hydroquinone, est bien loin de représenter le phénol disparu dans l'organisme, ce qui suppose qu'une partie est comburée complètement ou transformée en produits encore inconnus.

De tout ce qui précède, et des relations entre eux des divers phénols contenus dans l'urine, on peut conclure qu'ils doivent être envisagés comme des produits de décomposition provenant des matières albuminoïdes dans l'intestin, qui ne font que traverser l'organisme pour être rejetés par l'émonctoire rénal ; mais rien ne prouve qu'une partie ne doive être rattachée à la désintégration physiologique de la substance protéique des éléments cellulaires de l'animal, dont l'un des termes, la tyrosine, absente pendant la vie chez l'individu sain, apparaît rapidement après la mort, particulièrement dans les glandes de toute nature, pancréas, foie, rate, thymus, glandes salivaires, — ainsi qu'à l'état pathologique chez le vivant, dans le foie, la rate et l'urine, — et donne naissance au phénol dans les conditions que Baumann a déterminées théoriquement et expérimentalement.

INDOXYLE

$$C^8H^7.AzO = C^6H^4\langle\!\!\begin{array}{c}C(OH)\\ \diamond \\ AzH\end{array}\!\!\rangle CH$$

L'indoxyle, isomérique de l'oxindol, et, comme ce dernier, dérivé hydroxylé de l'indol, existe dans l'urine à l'état de sel potassique ou sodique de son dérivé sulfoconjugué $C^8H^6Az.O.SO^2.OH$ qui constitue l'INDICAN ANIMAL et qui est l'une des sources de l'indigo bleu que l'on peut extraire des urines, d'où le nom d'INDIGÈNE qu'on lui donne encore. Les formules suivantes mettent en évidence les relations précédentes :

CH / C^6H^4 ◇ CH / AzH	CH / C^6H^4 ◇ C(OH) / AzH	C(OH) / C^6H^4 ◇ CH / AzH	C.O.SO^2.OK / C^6H^4 ◇ CH / AzH
Indol.	Oxindol.	Indoxyle.	Indoxylsulfate de potassium. (indican).

Depuis longtemps, on avait pu retirer des urines normales et pathologiques des matières colorantes bleue et rouge qui avaient reçu des dénominations diverses : *cyanurine* de Braconnot, *uroglaucine* et *urrhodine* de Heller, *urocyanine* de Martin, *purpurine* de Golding-Bird, *bleu urinaire* de Virchov, et l'on avait reconnu que la matière bleue était identique avec le bleu d'indigo (Hill Hassall, 1853 ; Sicherer, 1854). Heller rattacha ces deux matières bleue et rouge au pigment de l'urine qu'il appelait *uroxanthine*, tandis que Schunck considéra la substance mère de l'indigo bleu comme identique avec la matière chromogène des plantes indigotiques, avec l'indican végétal, et fit les premières tentatives dans le but d'isoler cette substance mère. Plus tard, Hoppe-Seyler reconnut que les deux indicans végétal et animal sont différents l'un de l'autre ; Jaffé démontra que l'indican animal provenait de l'indol qu'il administra à divers animaux ; enfin Baumann (1) établit que l'indican urinaire a une constitution analogue à celle des phénylsulfates, et qu'il est le dérivé sulfoconjugué de l'indoxyle, produit d'oxydation de l'indol. C'est aux travaux de Baumann, en commun soit avec Brieger (2), soit avec Tiemann (3), que l'on doit la connaissance des propriétés de l'indican animal.

Outre l'acide indoxylsulfurique, l'urine contient encore un second dérivé de l'indoxyle, l'*acide indoxylglycuronique* beaucoup moins stable et facilement

(1) Baumann, *Pflüger's Arch.*, t. XIII, p. 304, 1876.

(2) Baumann et Brieger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 254, 1879 ; — *Ber. d. ch. Ges.*, t. XII, p. 2166.

(3) Baumann et Tiemann, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XII, p. 1098 et 1192, 1879 ; t. XIII, p. 153, 1886.

décomposé pendant la fermentation de l'urine, avec mise en liberté de cristaux d'indigo bleu.

Propriétés de l'indoxyle. — Que l'on prépare l'indoxyle par la décomposition de l'acide indoxylique ou indoxylcarbonique $C^8H^6AzO.COOH$, au moyen de la chaleur sèche ou par l'ébullition au contact de l'eau, ou par l'action de l'acide chlorhydrique à chaud sur l'acide indoxylsulfurique, il se présente sous l'aspect d'une huile brune à odeur fécaloïde, un peu soluble dans l'eau chaude avec fluorescence jaune verdâtre, non entraînée par la vapeur d'eau à 100°, et très instable, se transformant rapidement, par polymérisation, en un corps solide rouge brun et inodore (*a*), soluble en rouge dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Possédant à la fois un caractère faiblement acide et faiblement basique, il se dissout également dans les alcalis et les acides dilués.

Les solutions alcalines, très instables, sont rapidement oxydées au contact de l'air, avec production d'indigo bleu :

$$\underset{\text{Indoxyle.}}{2C^8H^7AzO} + O^2 = \underset{\text{Indigo bleu.}}{C^{16}H^{10}Az^2O^2} + 2H^2O$$

Dissous dans les acides chlorhydrique ou sulfurique étendus, il se transforme en un corps amorphe insoluble et rouge, avec dégagement d'une odeur désagréable.

La solution d'indoxyle dans l'acide sulfurique concentré, traitée par l'acide orthonitrophénylpropiolique, donne de l'INDOÏNE, tandis que la solution alcaline produit de l'indigo.

L'indoxyle, traité par le chlorure ferrique, s'oxyde et donne un précipité blanc amorphe que l'acide chlorhydrique transforme en indigo bleu.

Le mélange d'indoxyle et d'isatine en solution alcoolique donne naissance à une combinaison des deux corps, l'INDIRUBINE $C^{16}H^{10}Az^2O^2$, quand on l'additionne de carbonate de sodium.

Par la calcination avec la baryte caustique, l'indoxyle dégage des vapeurs d'aniline à odeur aromatique ; le brome le transforme en tribromaniline insoluble dans l'eau ; enfin le permanganate de potassium l'oxyde et donne un corps à fonction acide qui possède les propriétés de l'acide anthranilique.

Acide indoxylsulfurique $C^8H^6Az.O.SO^3H$. — La solution concentrée d'indoxyle dans la potasse caustique, chauffée avec le bisulfate de potassium, donne naissance à l'indoxylsulfate de potassium (Baeyer) $C^8H^6Az.O.SO^2.OK$ que Baumann et ses élèves ont extrait de l'urine, et dont l'acide libre est fort peu stable.

Ce sel cristallise dans l'alcool en lamelles incolores et brillantes ressemblant beaucoup aux dérivés sulfoconjugués correspondants du phénol et du crésol, très solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool froid, plus facilement à chaud.

La solution aqueuse, neutre au tournesol et relativement stable à la tempé-

rature ordinaire, est décomposée en sulfate de potassium et en un mélange d'indigo bleu et d'une matière rouge (*b*), quand on la chauffe à 120°, tandis qu'elle est stable, en présence d'un excès d'alcali, même après plusieurs heures d'exposition à la température de 160-170°. Additionnée d'acide chlorhydrique, la solution aqueuse est décomposée à l'ébullition en bisulfate de potassium et indoxyle qui se sépare en gouttelettes huileuses :

$$\underset{\text{Indoxylsulfate de potasse.}}{C^8H^6Az.O.SO^3K} + H^2O = \underset{\text{Bisulfate.}}{SO^4KH} + \underset{\text{Indoxyle.}}{C^8H^6Az.OH.}$$

Calciné au rouge sombre dans un tube, l'indoxylsulfate de potassium donne des vapeurs rouges et un sublimé d'indigo bleu.

Si l'on détermine la décomposition de l'acide indoxylsulfurique en présence d'un corps oxydant, le liquide se colore en vert et en bleu, et l'indoxyle se transforme intégralement en indigo ; agit ainsi, par exemple, et à la température ordinaire, le mélange d'acide chlorhydrique et de chlorure ferrique. Mais en présence de composés facilement oxydables, comme ceux que l'on trouve dans l'urine, la décomposition exige l'intervention d'un agent d'oxydation plus énergique, tel que le chlore.

L'indican urinaire se décompose avec facilité, par un simple repos prolongé de l'urine ou par son évaporation ; cependant l'indigo bleu qui y prend naissance fréquemment pendant la fermentation du liquide à l'air provient tout d'abord, et même souvent d'une façon exclusive, de l'acide indoxylglycuronique encore plus instable que l'indican.

Réactions caractéristiques de l'indican urinaire. — Le meilleur moyen de caractériser l'indican dans l'urine consiste à le décomposer par l'hypochlorite de soude en présence d'un excès d'acide chlorhydrique (Jaffé), et à dissoudre et condenser l'indigo bleu produit au moyen du chloroforme (Stokvis).

En employant comme agents de décomposition soit l'acide sulfurique concentré (Heller), soit l'acide chlorhydrique chaud (Stokvis), on transforme toujours plus ou moins d'indigo bleu en urrhodine rouge, et l'on diminue la sensibilité de la réaction.

Quant aux cristaux d'indigo bleu que l'on pourrait avoir à caractériser soit dans des sédiments urinaires, soit dans la poussière d'un calcul, on détermine tout d'abord leur coloration au microscope, puis, après lavage à l'acide chlorhydrique dilué et dessiccation, on les dissout dans le chloroforme qui se colore en bleu et présente au spectroscope des raies d'absorption spéciales.

Extraction de l'indoxylsulfate de potassium de l'urine. — On peut mettre en œuvre l'urine normale du chien, comme l'a fait Hoppe-Seyler, ou l'urine humaine dans les cas pathologiques où elle se trouve enrichie en indican (Otto) ; mais il est préférable d'employer l'urine de chiens à l'alimentation desquels on a ajouté une des substances qui déterminent la formation de l'indoxyle dans l'économie, l'indol, suivant Baumann et Brieger, l'acide orthonitrophénylpropio-

lique, suivant Hoppe-Seyler. Nous ne décrirons que le procédé d'extraction de Hoppe-Seyler (1).

L'urine évaporée à sirop fluide est précipitée par l'alcool à 96°, et le filtratum agité avec un égal volume d'éther de D = 0,722. Après vingt-quatre heures de repos, le liquide clair décanté est précipité par une solution alcoolique froide d'acide oxalique, rapidement filtré, et faiblement alcalinisé à l'aide d'une solution concentrée de carbonate de potassium. On filtre encore et l'on distille l'éther; l'extrait légèrement alcalin est évaporé à sirop épais, refroidi et additionné de quinze à vingt volumes d'alcool absolu et abandonné vingt-quatre heures au repos dans un vase clos. Il se forme un précipité qu'on recueille et épuise à chaud par l'alcool à 95°; la solution est abandonnée à la cristallisation. Les eaux-mères, séparées des premiers cristaux, sont additionnées d'éther; on décante rapidement le mélange pour séparer les impuretés précipitées en premier lieu, puis on abandonne le liquide pendant longtemps au froid; on obtient ainsi une nouvelle quantité de cristaux qui, réunis aux premiers et purifiés par cristallisation dans l'alcool chaud, constituent l'indoxylsulfate cherché.

Si l'on emploie l'urine normale du chien, il faut, comme Hoppe-Seyler, opérer sur 25 litres d'urine au moins pour obtenir un rendement appréciable.

Recherche qualitative. — Le procédé de Jaffé présentant l'inconvénient de faire disparaître la coloration du bleu d'indigo sous l'influence du moindre excès de chlore, Obermayer (2) l'a modifié heureusement de la manière suivante: l'urine est précipitée par l'acétate de plomb sans excès; le filtratum est mélangé avec son volume d'acide chlorhydrique fumant contenant 20 p. 100 de chlorure ferrique, puis agité fortement une ou deux minutes. On introduit alors le chloroforme qui dissout instantanément, par agitation, tout l'indigo produit et donne un liquide limpide et d'un bleu pur qui peut servir pour un dosage calorimétrique. Le perchlorure décompose l'indican, mais n'altère en rien le bleu d'indigo.

Présence de l'indican dans l'urine

L'urine normale de l'homme sain ne contient que fort peu d'indican, représentant depuis 0 jusqu'à 0gr,0195 d'indigo pour les 24 heures, soit en moyenne 0gr,0066 d'indigo par litre; l'urine du cheval en contient, au contraire, vingt-trois fois plus (Jaffé) (3), ce qui s'explique par la longueur considérable de l'intestin. Il n'existe pas dans l'urine des nouveau-nés, pas plus que dans celle d'enfants âgés de quelques jours à quelques semaines (Senator) (4) et, en général, des nourrissons quand ils sont alimentés exclusivement au sein, tandis que la présence de l'indican est presque constante dans l'urine des enfants nourris avec du lait de vache (Momidlowski (5).

(1) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VII, p. 423, 1882-83.
(2) Obermayer, *Wien. klin. Wochensch.*, 1890, n° 9.
(3) Jaffé, *Arch. f. d. ges. Phys.*, t. III, p. 469, 1870.
(4) Senator, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 3, 1880.
(5) Momidlowski, *Jahrb. f. Kinderheilk*, t. XXXII, p. 192, 1893.

La proportion d'indican normal varie avec la nature de l'alimentation; si l'on représente par 1 l'excrétion chez le chien nourri de pois, elle monte successivement à 1,9 avec les féculents, 6,6 dans l'inanition et 11 avec le régime carné (Müller).

Pour Salkowski (1), l'indican diminue, mais ne disparaît pas complètement, dans l'inanition; et cependant, chez le jeûneur Cetti, l'excrétion de l'indican baissa dès le premier jour pour devenir nulle à partir du troisième jour (van Ackeren) (2); d'autre part, Tuczek (3) n'a trouvé d'indican dans les cas d'affections stomacales avec diète qu'après l'ingestion d'albumine en si minime proportion que ce fût. L'urine des habitants des régions tropicales serait, d'ordinaire, riche en indican (Lawson).

Origine et rôle physiologique de l'indican. — L'origine de l'indican a été établie par Jaffé (4), qui a montré que les injections sous-cutanées d'indol font apparaître l'indican dans les urines en quelques minutes, sans qu'il se manifeste d'intoxication; l'élimination est complète en vingt-quatre heures. L'*indicanurie* est donc le résultat de la décomposition des matières albuminoïdes dans l'intestin, avec production d'*indol* dans la troisième phase de leur digestion pancréatique, sous l'influence des microbes de la putréfaction. La majeure partie de l'indol est excrétée avec les fèces auxquelles il communique son odeur caractéristique, mais une partie est résorbée et éliminée sous la forme d'indican urinaire, et cela en quantité d'autant plus considérable que la partie résorbée devient elle-même plus forte, c'est-à-dire dans toutes les circonstances où il y a augmentation de la production d'indol (alimentation carnée) ou bien ralentissement ou stagnation des produits de la digestion dans l'intestin (ligature de l'intestin grêle, chez le chien).

On comprend dès lors pourquoi l'indican fait défaut dans l'urine des nouveau-nés (Senator, Hochsinger), chez lesquels l'absence de microbes dans l'intestin détermine l'asepsie de son contenu, le non-développement de phénomènes putrides, la non-production d'indol, et enfin l'absence d'odeur fécaloïde du méconium. Du reste, le régime purement lacté le fait presque aussi complètement disparaître chez l'adulte que chez le nourrisson, par suite de la disparition ou de l'inertie des microbes de l'intestin, mais peut-être encore de la rapidité de la peptonification du lait.

L'indican a été signalé aussi, dans certains cas, dans le sang et dans la sueur.

La production de l'indican, ou acide indoxylsulfurique, aux dépens de l'indol exige une oxydation spéciale de ce dernier, de façon à y introduire un oxhydrile OH en place d'un H; cette oxydation se produit certainement dans l'organisme, mais on n'a pu encore réaliser, au laboratoire, la transformation de l'indol en indoxyle. L'indoxyle, résultant de l'activité physiologique qui s'est exercée sur l'indol résorbé par la paroi de l'intestin, s'unit à l'acide sulfurique libre pour

(1) Salkowski, *Ber. d. d. Chem. Ges.*, 1876.
(2) Van Ackeren, *Berl. kl. Wochensch.*, t. XIV, p. 294, 1889.
(3) Tuczek, *Neurol. Centralbl.*, t. XIII, p. 307, 1884.
(4) Jaffé, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1872, et *Virchov's Arch.*, t. LXX, p. 72, 1877.

donner, en fin de compte, l'acide indoxylsulfurique. Mais on ignore également le lieu où se produisent ces réactions chimiques, et les conditions spéciales de leur production.

De même que les phénylsulfates et son homologue, l'acide skatoxylsulfurique, l'indican urinaire doit être envisagé comme un produit d'excrétion.

Variations pathologiques de l'indican

La proportion d'indican augmente dans un certain nombre de maladies, peut dépasser en vingt-quatre heures de dix à quinze fois l'excrétion normale et atteindre les chiffres de 0gr,100 à 0gr,150 d'indigo. Cette augmentation se manifeste dans les deux cas suivants: perturbation dans les mouvements physiologiques du contenu de l'intestin, et états de consomption ou d'inanition de toute nature, surtout quand l'affection retentit sur le système digestif.

Une circonstance accessoire, qu'il ne faut pas oublier, est celle de phénomènes putrides se produisant aux dépens des matières albuminoïdes dans toute autre cavité de l'économie. Dans tous ces cas, la cause première est toujours la production de l'indol, comme résultat de la décomposition de l'albumine par les ferments putrides.

Les urines riches en indican sont souvent fortement colorées en brun ; cette coloration est due, non à l'acide indoxylsulfurique, mais à des produits d'oxydation plus avancée de l'indol (Baumann et Brieger) qui ont, avec l'indican, les mêmes relations que les matières colorantes brunes, vertes et noires des urines phéniquées avec l'acide phénylsulfurique.

Il n'existe aucune relation entre la quantité d'indican excrétée et la gravité plus ou moins grande de l'affection causale, par suite des facteurs nombreux qui peuvent influer sur la formation de l'indol, tels que: état nutritif général de l'économie, état de l'estomac, du contenu intestinal, degré variable de la putréfaction dans l'intestin, variation dans les mouvements péristaltiques, activité plus ou moins grande de la résorption, etc.; tout ce que l'on sait, c'est que les maladies dans lesquelles la production d'indol et d'indican est accrue, s'accompagnent le plus souvent de modifications chimiques dans les actes de la digestion.

Dans les *maladies des organes digestifs*, on observe une augmentation considérable de l'indican urinaire: dans le cancer de l'estomac, l'étranglement du petit intestin, la péritonite aiguë, le cancer de l'intestin et du foie. L'excrétion est moins forte, mais encore abondante dans la dilatation et l'ulcère de l'estomac, surtout après les hémorrhagies, dans les catarrhes aigus ou chroniques de l'intestin avec ou sans ulcérations, la péritonite subaiguë, le choléra (Hoppe-Seyler) (1),

(1) Le bacille spécifique du choléra détermine une augmentation notable et toute particulière de l'indol, suivant Hoppe-Seyler (cité par Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.* t. XVII, p. 511, 1893).

le tabes mésaraïque infantile, le typhus, les coliques de plomb, la trichinose, enfin après usage des purgatifs; elle diminue ou cesse complètement dans la constipation intense, mais simple, dans l'ictère catarrhal. Il n'est pas encore établi que les *maladies du pancréas* s'accompagnent d'une absence complète d'excrétion indicanique ; la valeur diagnostique de ce signe est donc fort contestable (van Ackeren). Dind (1) explique, par une véritable auto-intoxication d'origine intestinale, la présence d'une grande quantité d'indican dans l'urine d'individus atteints de certaines *maladies de la peau* (pemphigus foliacé, psosiasis).

L'excrétion de l'indican augmente dans l'atrophie granuleuse des reins (la seule des affections renales), la maladie d'Addison, l'anémie pernicieuse progressive (Senator), les complications de la scarlatine (Arslan Ervant), l'hémoglobinurie paroxystique (Strübing), le choléra infantile (Hochsinger), la méningite (Ultzmann, Oppolzer), la tuberculose infantile (Kahane), l'empoisonnement par l'acide sulfurique (Litten (2), Wiss) (3), enfin à la suite de lésions de la moelle épinière et dans certains cas de surexcitation du système nerveux, tels que les névroses diverses, l'onanisme, les excès vénériens, l'hystérie et le nervosisme (Ultzmann), la manie aiguë et chronique (Bondurant, 1893).

Elle se fait en quantité moyenne dans la pleurésie aiguë et chronique, la pneumonie, la phtisie (Bondurant) surtout avec diarrhée et dégénérescence amyloïde des organes, la chlorose et la leucémie (Senator). L'indican disparait presque complètement dans la tuberculose miliaire, l'hémorrhagie pulmonaire, les tumeurs de l'ovaire.

Urines indigotiques bleues et rouges

La caractéristique de l'indican étant sa facile décomposition par les agents d'oxydation avec mise en liberté d'indigo bleu, cette coloration peut se développer spontanément dans l'urine qui se colore alors en bleu, et cela dans des circonstances diverses; des *urines bleues* ont été observées, par Prout après une purgation au sel de Sedlitz, par Beneke dans un cas de maladie de Bright (émission en bleu), dans le cancer du foie (Litten), la cystite chronique (Velsen); Braconnot en cite deux cas.

L'addition d'un acide minéral et le contact de l'air sont très favorables au développement de la coloration bleue qui, dans ces conditions, apparaît surtout dans la trichinose, la péritonite, le choléra nostras, le cancer du foie et de l'estomac (Hennige).

L'indigo peut se précipiter à l'état amorphe ou cristallin, et se trouver à l'état de sédiment urinaire ; des cas nombreux sont connus et cités par Hassal, Virchov, Hennige, Gilchrist (femme rhumatisante), Prout et Beale, Ultzmann (tabes avec paralysie viscérale, péritonite mortelle), etc. L'indigo a été également trouvé dans des calculs urinaires ou rénaux par Ord (sarcome rénal), par Chiari (pyélite).

(1) Dind, *Réunion des médecins suisses à Lausanne*, 3-5 mai 1895.
(2) Litten, *Berl. klin. Woch.*, t. XLIV, p. 643, 1881.
(3) Wiss, *Arch. d. Heilk.*, t. X, p. 198, 1869.

Quelquefois les urines sont violettes et contiennent, à côté de l'indigotine, un *pigment rouge* soluble dans l'eau, l'eau ammoniacale, l'alcool, l'éther, le chloroforme, et décoloré par les réducteurs et les oxydants; il apparaît après l'ingestion d'isatine (Niggeler), ce qui le rattache au groupe de l'indigo, et provient sans doute de l'indol ou de l'indican. Cette matière colorante rouge a reçu, de Heller, le nom d'URRHODINE ou rouge d'indigo (voir p. 914).

SKATOXYLE

$$C^9H^9AzO = C^6H^4\langle\!\!\!\diamond\!\!\!\rangle \begin{matrix} C.OH \\ \\ AzH \end{matrix} \!\!C.CH^3.$$

Le skatoxyle, homologue supérieur de l'indoxyle et dérivé hydroxylé du skatol $C^6H^4 \begin{matrix} CH \\ \diamond \\ AzH \end{matrix} C.CH^3$, lui-même homologue de l'indol, est contenu dans les urines à l'état de sel potassique de l'acide skatoxylsulfurique $C^9H^8Az.O.SO^2.OH$. Les formules suivantes, parallèles à celles qui concernent l'indican, montrent les relations qui existent entre ces divers composés :

$C^6H^4 \begin{matrix} CH \\ \diamond \\ AzH \end{matrix} C.CH^3$	$C^6H^4 \begin{matrix} C(OH) \\ \diamond \\ AzH \end{matrix} C.CH^3$	$C^6H^4 \begin{matrix} C.O.SO^2.OK. \\ \diamond \\ AzH \end{matrix} C.CH^3.$
Skatol (méthylindol).	Skatoxyle.	Skatoxylsulfate de potassium.

Comme l'urine normale de l'homme ne renferme d'ordinaire que des traces d'indican, elle prend, quand on la soumet à la réaction de Jaffé sans addition de chloroforme, une coloration rouge ou violette. Jaffé (1) estime que cette coloration provient d'une autre matière colorante que l'indican.

Brieger (2) a démontré que l'injection sous-cutanée de skatol, chez le chien ou le cobaye, détermine l'apparition dans les urines d'acide skatoxylsulfurique, de même que l'injection d'indol avait donné à Jaffé de l'acide indoxylsulfurique; son sel potassique est cristallisable, et sa solution, traitée comme l'urine par l'acide chlorhydrique, mieux encore par l'acide chlorhydrique et l'hypochlorite de calcium, détermine la précipitation d'une matière amorphe de couleur violet sale qui fournit de nouveau du skatol par sa réduction au contact de la poudre de zinc.

Mester (3) a observé que, en suite de l'ingestion réitérée du skatol par le chien,

(1) Jaffé, *Virchov's Archiv*, t. LXX, p. 73.
(2) Brieger, *Ber. d. chem. Ges.*, t. X, p. 1031, 1877; t. XII, p. 1985, 1879; t. XIII, p. 2238, 1880, et *Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. IV, p. 416.
(3) Mester, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XII, p. 130, 1888.

l'acide skatoxylsulfurique est notablement augmenté au début dans l'urine, mais ne l'est plus ensuite, sans cependant faire complètement défaut; et comme, dans l'extraction du dérivé skatolique urinaire, il ne put obtenir que peu d'acide sulfoconjugué, il en conclut que le skatol devait se trouver sous une autre forme, vraisemblablement celle d'acide skatoxylglycuronique.

Otto (1) a réussi à extraire une grande quantité d'acide skatoxylsulfurique de l'urine d'un diabétique atteint de troubles digestifs, urine qui était très riche en produits colorants skatoliques. Dans un autre cas, Leube (2) paraît n'avoir trouvé que de l'acide skatolglycuronique.

Propriétés du skatoxyle. — On n'a pu encore isoler le skatoxyle, et l'on ne connaît bien que son dérivé sulfoconjugué, l'acide skatoxylsulfurique, que l'on peut extraire de l'urine à l'état de sel potassique par le procédé de Hoppe-Seyler précédemment décrit (p. 917). L'urine du chien est celle qui donne le meilleur rendement (Mester) (3).

Skatoxylsulfate de potassium $C^9H^8Az.O.SO^2.OK$. — Ce sel cristallise, d'après Otto, en petits globules groupés ensemble et entremêlés çà et là de prismes bien nets : il est soluble dans l'eau, très peu dans l'alcool. Par la calcination, il est décomposé avec dégagement de vapeurs rouges et résidu de sulfate potassique. La solution aqueuse est colorée en violet intense par le chlorure ferrique, en rouge par l'acide azotique concentré ; additionnée du tiers de son volume d'acide chlorhydrique concentré, elle donne un précipité rouge amorphe.

Recherche dans l'urine. — Les urines qui contiennent le skatoxyle se colorent déjà en rouge ou en violet, dans la réaction de Jaffé pour la recherche de l'indican, après l'addition d'acide chlorhydrique, en rouge cerise par l'acide azotique seul ou additionné d'une trace d'azotate de potassium, en rouge quand on les chauffe après les avoir traitées par le perchlorure de fer seul ou après addition d'acide chlorhydrique. Le pigment produit peut être extrait par l'éther, mieux encore par l'éther acétique ; calciné avec la poudre de zinc, il donne du skatol, de même que le dérivé correspondant de l'indoxyle (l'indigo) donne de l'indol. Abandonnée au repos au contact de l'air, l'urine riche en skatoxyle se fonce de la surface vers le fond, comme les urines phénoliques, et prend ensuite une coloration rouge ou violette qui peut même être presque noire.

Cette matière colorante rouge, dérivée du skatoxyle probablement par oxydation, est amorphe, soluble dans les acides (HCl et SO^4H^2) avec coloration rouge cerise, dans les alcalis et l'ammoniaque avec coloration jaune, dans l'éther, l'éther acétique, etc.

Présence du skatoxylsulfate de potassium dans l'urine. — Le skatoxylsulfate de potassium accompagne l'indoxylsulfate dans l'urine, et il semble résulter de

(1) Otto. *Pflüger's Archiv*, t. XXXIII, p. 615, 1884.
(2) Leube, *Virchow's Archiv*, t. CVI, p. 418, 1886.
(3) Mester, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. XII, p. 1 et 2, 1887.

toutes les recherches faites jusqu'à présent, comme le fait remarquer Thomas, que l'urine normale de l'homme contient plus de skatoxyle que d'indoxyle ; mais les proportions relatives peuvent varier dans une foule de conditions physiologiques mal déterminées, et le skatoxyle peut faire complètement défaut (E. et H. Salkowski). On ne possède aucune donnée numérique sur l'excrétion du skatoxyle.

Le skatoxyle augmente en suite des maladies de l'intestin grêle, tandis que c'est l'indoxyle qui prédomine dans les affections du gros intestin. Dans la péritonite aiguë, l'indoxyle prédomine, mais le skatoxyle reprend le dessus dès la terminaison de la maladie.

Origine, rôle physiologique du skatoxyle. — Comme son homologue, l'indoxyle, le skatoxyle est un produit d'oxydation d'un des nombreux corps qui se produisent dans la putréfaction des matières albuminoïdes, le skatol, qui accompagne l'indol dans la putréfaction pancréatique. Brieger (1) a démontré, d'ailleurs, en renouvelant l'expérience de Jaffé sur l'indol, que le skatol administré à des animaux passe dans les urines à l'état de skatoxylsulfate de potassium. Les observations et les réserves faites à propos de l'indican sont donc applicables à son homologue, le skatoxylsulfate de potassium qui, comme lui, est un produit d'excrétion.

Pigment urinaire rouge dérivé du skatoxyle. — Les urines traitées ou non par les oxydants faibles, peuvent renfermer des matières colorantes rouges, dont l'une au moins dérive de l'acide skatoxylsulfurique, comme l'indigo bleu provient de l'indican ; elle peut provenir, il est vrai, également de l'acide skatolglycuronique. Le pigment *rouge skatolique*, la couleur *rouge* dérivée de *l'indoxyle*, le *rouge de Scherer* qui apparaît dans le traitement des urines par les acides non oxydants, l'*urrhodine* de Heller, l'*urorubine* de Plosz (2), le *rouge d'indigo* obtenu par Rosenbach et Rosin (3) par l'oxydation ménagée de certaines urines pathologiques (maladies graves de l'intestin, diarrhée intense, troubles graves de nutrition dans la phtisie, le cancer, etc.) par l'acide nitrique, l'*indirubine* de Schunck, enfin l'*indigopurpurine* de Bœyer (4) possèdent des propriétés d'une ressemblance telle qu'elles paraissent vraisemblablement ne former qu'une seule et même substance à des degrés de pureté variables. Malgré la prétendue présence du fer dans sa constitution, l'*urohématine* de Harley (5) et sans doute aussi la *couleur de Giacosa* (6) font partie de ce groupe de pigments rouges, tous dérivés d'une matière chromogène qui paraît identique.

(1) Brieger, *Zeitsch. f. physiol., Chim.*, t. IV, p. 414.
(2) Plosz, *Zeitsch. f. physiol. Chim.*, t. VI, p. 504, 1882, et t. VIII, p. 85, 1883-84.
(3) Rosenbach, *Berl. klin. Woch.*, 1889, p. 1, 13, 17, 22, 23, et Rosin, *Centr. f. klin. Med.*, 1889, p. 29 et 505.
(4) Bœyer, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XII, p. 457, 1879; t. XIV, p. 1745, 1881.
(5) Harley, *Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg*, t. V, p. 1, 1854.
(6) Giacosa, *Ann. di chim. e di farmac* (4), t. III, p. 201.

INOSITE

$$C^6H^{12}O^6 = (=CHOH)^6.$$

L'inosite, que les travaux de Maquenne et Tanret ne permettent plus d'envisager comme une glucose dont elle ne possède, d'ailleurs, que la formule totale et la saveur sucrée, mais comme un hexahydrure d'hexaoxybenzine, et que l'on trouve dans de nombreux tissus et organes de l'économie animale, muscles, foie, reins, rate, cerveau, etc., est, d'après Hoppe-Seyler (1), une partie constituante de l'urine normale qui n'en contient, d'ailleurs, que des traces ($0^{gr},01$ en 24 heures d'après von Jaksch) ; elle augmente un peu après l'ingestion de boissons aqueuses très abondantes (Strauss (2) et Külz) (3).

Son ingestion à haute dose (30 à 50 grammes) ne détermine pas une augmentation sensible de son excrétion par l'urine ; la plus grande partie disparaît donc sous l'influence des processus de la digestion.

La présence de l'inosite dans l'urine a été signalée par Cloetta, Neukomm et Gallois, dans l'albuminurie et dans le diabète sucré. Vohl (4) a vu l'inosite remplacer peu à peu la glucose dans un cas de diabète. L'apparition de l'inosite dans le diabète et l'albuminurie est assez rare ; aussi sur trente cas de glucosurie, Gallois n'a trouvé que cinq fois de l'inosite et deux fois seulement dans vingt-cinq cas d'albuminurie. On l'a trouvée aussi quelquefois, au lieu de glucose, dans l'urine d'animaux auxquels on avait pratiqué la piqûre du plancher du quatrième ventricule cérébral.

Extraction de l'urine. — On a dit que la présence de l'inosite dans l'urine pouvait être soupçonnée quand l'essai par la liqueur cupro-potassique donne un précipité floconneux vert chicorée (Cochot) (5). En réalité, pour caractériser l'inosite avec certitude, il faut absolument l'extraire de l'urine par le procédé suivant :

L'urine débarrassée de l'albumine, si elle en renferme, est précipitée par l'acétate de plomb sans excès ou par la baryte, filtrée et le liquide traité par le sous-acétate de plomb tout le temps qu'il se forme un précipité. Il est préférable de concentrer l'urine au 1/4 au bain-marie, avant de la traiter par les sels de plomb. Le dernier précipité plombique, séparé après un repos de douze heures, est lavé, délayé dans l'eau, puis décomposé par l'acide sulfhydrique. Le liquide filtré peut laisser déposer, par l'agitation, un peu d'acide urique qu'on élimine par filtration ; on concentre la solution limpide le plus possible et la verse encore chaude dans trois ou quatre fois son volume d'alcool à 95° également chaud. Il se produit

(1) Hoppe-Seyler, *Hdbch. d. phys. u. path. Chem. Anal.*
(2) Strauss, *Ctrlbl. f. d. med. Wiss.*, 1872, p. 138.
(3) Külz, *Ctrlbl. f. d. med. Wiss.*, 1876, p. 550, 811.
(4) Vohl, *Archiv f. physiol. Heilkunde*, 1858.
(5) Cochot, *J. de pharm. et de chim.*, t. II, p. 128, 1883.

un précipité abondant qu'on sépare par simple décantation de la solution alcoolique chaude s'il adhère aux parois du vase, par filtration sur filtre chaud s'il est floconneux et en suspension, puis on laisse refroidir le liquide alcoolique limpide ; au bout de vingt-quatre heures, l'inosite cristallise ; on lave les cristaux à l'alcool froid. Le précipité donné par l'alcool chaud est redissous dans un peu d'eau chaude et traité à deux reprises par l'alcool chaud pour en extraire toute l'inosite qu'il pourrait retenir.

Si l'inosite n'a pas cristallisé de sa solution alcoolique refroidie, on additionne celle-ci d'éther, en agitant, jusqu'à commencement de trouble laiteux, et on laisse encore reposer vingt-quatre heures au froid ; l'inosite cristallise en lamelles blanches et brillantes (Cooper-Lane) (1).

Réactions caractéristiques. — Ces réactions sont basées sur la transformation, étudiée par Maquenne (2), de l'inosite en *acide rhodizonique* $C^6H^4(OH)^2$, sous l'influence de l'acide azotique concentré :

1° On évapore dans une capsule de platine, jusqu'à presque dessiccation, le mélange de la solution d'inosite et d'acide azotique concentré, sature le résidu par un peu d'ammoniaque, l'additionne de quelques gouttes de solution de chlorure de calcium, et évapore de nouveau à sec ; il se produit une coloration rouge rosé due au *rhodizonate calcique*, sensible encore avec $0^{gr},001$ d'inosite (Scherer) (3);

2° On évapore à sec l'inosite arrosée d'un excès d'acide azotique, dissout le résidu dans un peu d'eau et ajoute un peu d'acétate de strontium qui détermine une coloration violette (Seidel) ; limite de sensibilité : moins de $0^{gr},003$ (Frik);

3° On réduit à quelques gouttes, par évaporation, la solution d'inosite dans une capsule de porcelaine, y ajoute une goutte d'azotate mercurique qui donne un précipité jaune. On chauffe avec les plus grandes précautions le précipité qu'on étale sur les parois, et, après évaporation du liquide, il reste, en l'absence d'un excès de réactif, un résidu blanc jaunâtre qui vire au rouge plus ou moins foncé suivant la proportion d'inosite. La coloration disparaît par le refroidissement et reparaît de nouveau à chaud (Gallois) (4).

Origine, rôle physiologique de l'inosite. — Comme l'inosite existe dans un certain nombre de plantes, pois, haricots verts, choux, jus de raisin frais, vin, etc. (Vohl), comme, d'autre part, elle est très répandue dans l'économie animale (muscles et glandes diverses), on peut naturellement rattacher celle qui passe dans les urines normales à l'alimentation. Sa présence dans les tissus et organes de l'individu vivant permet encore d'envisager, pour elle, la probabilité d'une origine albuminoïde.

Son rôle est absolument inconnu ; elle n'est peut-être, comme on peut le supposer d'après son origine alimentaire, qu'un corps étranger qui traverse

(1) Cooper-Lane, *Ann. d. Chim. u. Pharm.*, t. CXVII, p. 118, 186.
(2) Maquenne, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CIV, p. 225, 297 et 1719.
(3) Scherer, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. LXXXI, p. 375.
(4) Gallois, *Zeitsch. f. analyt. Ch.*, t. IV, p. 264.

simplement l'organisme ; mais il en serait tout autrement si elle provenait de la métamorphose régressive des matières albuminoïdes. On a vu que l'ingestion de fortes doses d'inosite (30 à 50 grammes) ne la laissait passer qu'en très minime quantité dans l'urine ; elle paraît donc se détruire dans l'économie, mais par un processus aussi ignoré que les produits de sa décomposition.

CHAPITRE VIII

MATIÈRES COLORANTES DE L'URINE

Généralités

L'étude des matières colorantes de l'urine normale a occupé de tout temps les physiologistes, et les travaux qu'elle a suscités sont aussi nombreux que peu satisfaisants pour la plupart, au point de vue des prétendues espèces chimiques nouvelles auxquelles ils ont abouti ; car, à part l'indican et l'urobiline d'une part, la bilirubine, l'hématine et la mélanine de l'autre, les pigments multiples que l'on a pu retirer de l'urine n'ont encore qu'une existence ou plutôt des caractères des moins bien déterminés. Cependant, de ses recherches spectro-photométriques déjà anciennes, Vierordt (1) était arrivé à conclure que l'urine normale naturelle doit contenir plusieurs matières colorantes et non plus une seule, l'UROCHROME, comme Thudichum le croyait ; les unes existent déjà dans l'urine au moment de son émission, tels par exemple le pigment de nature humique trouvé par Udranszky dans l'urine de cheval, et les matières jaune et rouge des sédiments uratiques (uroérythrine), et, à l'état pathologique, les matières dérivées de l'hémoglobine et les pigments biliaires, ainsi que certaines couleurs provenant ou bien d'agents médicamenteux (acide chrysophanique, santonine, etc.) ou d'aliments (cerises, myrtilles, groseilles noires, etc.). D'autres matières colorantes dérivent de substances chromogènes incolores contenues primitivement dans l'urine fraîche ; parmi elles, nous ne citerons, pour l'instant, que les pigments bleu et rouge dérivés des acides indoxylsulfurique et indoxylglycuronique, et l'urobiline.

La quantité de matière pigmentaire contenue dans les urines est des plus variables, suivant une foule de circonstances ; à l'état normal, elle a été évaluée par Vogel à environ $0^{gr},20$ pour l'urine d'une heure, soit à $4^{gr},80$ par 24 heures.

(1) Vierordt, *Die quantitative Spectralanalyse*, etc., Tubingen, 1875, p. 81.

Nous diviserons les matières colorantes ou pigments urinaires en deux groupes naturels : — 1° Matières colorantes préexistantes au moment de l'émission et donnant sa coloration à l'urine ; — 2° Matières colorantes dérivées de substances chromogènes incolores et n'apparaissant que tardivement dans l'urine, dans certaines conditions physiques et chimiques (influence de l'air et de la lumière, action de réactifs divers).

I. — MATIÈRES COLORANTES PRÉEXISTANTES

Les pigments que l'on peut trouver dans l'urine, au moment de sa sortie des voies urinaires, sont ou bien seulement d'origine physiologique ou bien accrus par la présence de matières colorantes d'origine pathologique. Dans le premier groupe on trouve, comme couleurs normales, des *matières* de nature *humique* et l'*uroérythrine*, dans le second les *matières* colorantes *dérivées de l'hémoglobine* et les *pigments biliaires*.

A. Pigments normaux

Aussitôt après son émission, l'urine normale, d'un jaune clair, examinée au spectroscope, ne présente, quelle que soit l'épaisseur du liquide, aucune bande d'absorption, mais absorbe la lumière avec une intensité variable dans les diverses régions du spectre, et croissante depuis le rouge jusqu'au violet. Cet examen à fait l'objet de nombreuses déterminations spectrophotométriques de la part de Vierordt qui a constaté toujours des différences entre les diverses urines, aussi bien dans le pouvoir absorbant pour une région déterminée du spectre, que pour une même urine dans les diverses régions, et en a conclu que l'urine normale doit contenir plusieurs pigments dont les proportions varient suivant l'origine. Le même auteur a trouvé que les urines pathologiques ont un pouvoir absorbant de une fois et demie à neuf fois plus considérable que l'urine normale, en moyenne, et que les coefficients d'extinction dans les diverses régions du spectre sont absolument différents de ceux de cette urine et, entre eux, dans une proportionnalité absolument dissemblable, ce qui démontre l'apparition, dans ces urines, d'autres pigments que ceux que contient l'urine normale.

La quantité absolue de ces pigments est si faible que, sauf pour quelques-uns, on n'est pas encore parvenu à les isoler en proportion suffisante pour en déterminer exactement les caractères. Pour leur ensemble, on sait seulement qu'ils sont entraînés, et encore incomplètement, par l'acétate de plomb et les acides phosphotungstique et phosphomolybdique ; l'acétate de plomb (et le sous-acétate moins énergique) entraîne tout particulièrement la matière colorante jaune qui absorbe surtout le bleu et le bleu vert (Vierordt).

Le précipité plombique de l'urine de l'homme sain aussi bien que malade a

fourni à Moller (1) un pigment coloré qui contient environ 5 p. 100 de soufre et quelquefois aussi du fer. La baryte ne précipitait qu'un peu de matière colorante de caractères différents de ceux de la mélanine ou phymatorhusine de Nencki et Berdez.

On ne possède encore, parmi les pigments normaux préexistants de l'urine, de données à peu près exactes que sur les substances de nature humique et sur l'uroérythrine des dépôts uriques.

1° *Pigments humiques.*

C'est à Udranszky (2) que l'on doit les premières recherches sur ces pigments auxquels il a cru devoir attribuer la coloration souvent très foncée de certaines urines fraîches. En partant de l'urine de cheval, il a trouvé une combinaison que les alcalis chauds transforment en produits semblables aux substances humiques qui prennent naissance dans l'action des acides sur l'urine normale; cette matière humique provient peut-être de l'alimentation spéciale de l'animal, et rien ne démontre encore que l'urine de l'homme en renferme de semblables.

Cette matière est précipitée de l'urine par l'acétate de plomb en milieu acide, et par le chlorure de calcium en liqueur ammoniacale ; avec ce dernier réactif, elle forme une combinaison calcique amorphe, brune, insoluble dans l'eau froide, l'alcool et l'éther, très peu soluble dans l'eau bouillante, soluble dans les acides concentrés et surtout l'acide chlorhydrique. Cette dernière solution donne naissance spontanément à des flocons noirs solubles dans la soude et reprécipités par les acides. L'ébullition de la combinaison calcique avec les alcalis engendre toute la série de produits de décomposition des autres composés humiques dans les mêmes conditions. Ce composé calcique renferme :

C...........	22,6	parties.
H...........	2,3	
Az..........	3,2	
O...........	54,2	
Ca..........	17,7	
Fe..........	traces.	

2° *Uroérythrine*

L'uroérythrine est la dénomination attribuée par Simon à la matière colorante des sédiments rouge brique d'acide urique et d'urates qui se déposent spontanément dans les urines. Cette substance est encore peu connue, malgré les travaux de Heller (3), de Thudichum (4), de Mac Munn (5) ; voici, brièvement résumées, les données que l'on possède sur elle.

(1) Moller, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 133-139, 1887.
(2) Udranszki, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 51, 1888.
(3) Heller, *Ses Archives* (2), t. III, p. 361, 1854.
(4) Thudichum, *Journ. of the chem. Soc.* (2), t. XIII, p. 399, 1875.
(5) Mac Munn, *Jahresber. f. Thierch.*, 1883, p. 321.

L'alcool chaud enlève, aux sédiments uriques, une matière colorante rouge dont la solution présente deux bandes d'absorption étroites à droite et à gauche et très près de F, et une troisième, peu intense, à gauche et très près de E (Thudichum). Plus récemment, Mac Munn a repéré, pour la solution alcoolique d'uroérythrine, une bande double s'étendant de D75E à F. La solution alcoolique, évaporée, laisse un résidu rouge brun, amorphe, de réaction acide, lentement soluble, à froid, dans l'eau, l'alcool et l'éther; cette difficile solubilité différencie l'uroérythrine de l'urrhodine de Heller; les solutions rouges sont précipitées par l'acétate de plomb, les nitrates mercureux et mercurique, la baryte, et les précipités colorés en rouge cèdent une partie du pigment aux dissolvants chauds. L'uroérythrine n'est pas décomposée par les acides dilués, mais dissoute par les acides sulfurique ou chlorhydrique concentrés qui se colorent en rouge foncé (Heller).

L'érythrine desséchée devient verte au contact de la potasse et se décompose rapidement; la solution alcaline verte ne reprend pas la teinte rouge primitive par neutralisation au moyen d'un léger excès d'acide (*réaction caractéristique*, d'après Thudichum).

B. — Matières colorantes anormales

a. **Pigments dérivés de l'hémoglobine**

1° ***Hématine*** $C^{32}H^{34}Az^{4}FeO^{3}.OH$

L'apparition de l'hématine dans les urines sanguinolentes est loin d'être rare. Huppert en a constaté la présence dans un cas d'empoisonnement par l'acide sulfurique. D'après Lewin et Posner, les urines sanguinolentes, portées à 48°, donnent facilement des cristaux d'hémine, par suite de la décomposition de l'hémoglobine par les acides de l'urine.

La recherche de l'hématine dans l'urine se fait au moyen du spectroscope.

2° ***Hématoporphyrine*** $C^{16}H^{18}Az^{2}O^{3}$ (Nencki et Sieber)

Neusser (1) a signalé, dans deux urines pathologiques, la présence d'une matière colorante rouge ressemblant à l'hématoporphyrine par ses propriétés spectroscopiques; on ne voyait que les bandes placées entre C et D; mais un examen approfondi a permis d'éliminer l'hypothèse de l'hémoglobine. Mac Munn (2) a constaté la présence de l'hématoporphyrine à côté de l'urobiline, dans l'urine couleur vin de Bordeaux foncé d'un goître exophtalmique.

Olof Hammarsten (3) a observé plus tard quatre cas d'hématoporphyrinurie, dans deux desquels il a pu isoler le pigment à l'état cristallin. Le plus souvent, l'urine

(1) Neusser, *Wiener Sitzungsber*, t. LXXXIV, 3e part., p. 536, 1881.
(2) Mac Munn, *Journ. of physiol.*, t. XI, p. 13, 1890.
(3) Olof Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, 1891, t. XXI, p. 423-426.

contient assez d'hématoporphyrine pour qu'on puisse caractériser directement celle-ci au spectroscope ; dans les cas douteux, on épuise l'urine par agitation avec l'alcool amylique qui s'empare de la matière colorante (Nencki et Sieber, Riva et Zoja) surtout après addition de quelques gouttes d'acide acétique, et qu'on examine ensuite au spectroscope, après filtration (Arch. E. Garrod) (1).

L'hématoporphyrinurie a été constatée par Salkowski (2) chez trois malades soumis à l'action du sulfonal ; l'urine avait une coloration rouge noirâtre qui disparaissait avec la cessation de l'usage de l'hypnotique pour réapparaître dès qu'on en reprenait l'emploi. L'intoxication par la sulfoaniline détermine encore le passage de l'hématoporphyrine dans l'urine (Jolles) (3).

Rappelons que l'hématoïdine se forme dans la décomposition de l'hématine par l'acide sulfurique concentré (Mulder), ou par une solution alcoolique d'acide au contact du zinc ou de l'étain (Hoppe-Seyler), enfin par l'action de l'acide bromhydrique gazeux sur sa solution dans l'acide acétique glacial (Nencki et Sieber), et que le dernier procédé doit être considéré comme le seul qui donne l'*hématoïdine pure*, tandis que, par celui de Hoppe-Seyler, on obtient, d'après Le Nobel, successivement l'*hématoporphyroïdine* (4), l'*urohématine* de Mac Munn (5), enfin l'*urobilinoïdine* différente de l'urobiline, bien qu'elle ait les mêmes caractères spectroscopiques.

L'urohématine ne paraît être qu'un mélange d'hématoporphyrine avec une matière spectroscopiquement semblable à l'urobiline ; l'hématoporphyroïdine doit être également considérée comme de l'hématoporphyrine mélangée avec un peu d'urobilinoïdine.

Mac Munn a trouvé son urohématine dans le rhumatisme et la maladie d'Addison, dans la péricardite et une fois dans l'hémoglobinurie paroxysmale. Le Nobel en a constaté la présence dans le rhumatisme, dans deux cas de cirrhose du foie, enfin dans une pneumonie croupale.

Baumstark (6) a trouvé, dans l'urine d'un malade atteint de pemphigus lépreux compliqué de lèpre viscérale, deux matières colorantes nouvelles qu'il a pu isoler, analyser et caractériser ; ce sont l'UROROBROHÉMATINE $C^{68}H^{94}Az^{8}Fe^{2}O^{30}$ et l'UROFUSCOHÉMATINE $C^{68}H^{106}Az^{8}O^{26}$; Huppert propose les formules plus simples $C^{32}H^{45}Az^{4}FeO^{14}$ et $C^{16}H^{26}Az^{2}O^{6}$ qui montrent, entre les deux corps, une relation analogue à celle de l'hématine par rapport à l'hématoporphyrine. L'urine du malade était, au début, rouge foncé et virait peu à peu au rouge brun, pour devenir brun pur, presque noire, aux approches de la terminaison fatale. L'urine rouge montrait un spectre d'absorption assez semblable à celui de l'hémoglobine oxygénée.

(1) Arch. E. Garrod, *Journ. of Physiol.*, t. XV, p. 188, et *Jahr. f. Th.*, 1893, t. XXIII, p. 591.
(2) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XV, p. 286-309, 1891.
(3) Jolles, *Jarh. f. Th.*, 1891, t. XXI, p. 429.
(4) Le Nobel, *Pflüger's Archiv*, t. XL, p. 509, 1887.
(5) Mac Munn, *Jahresber. f. Thierch.*, 1881, p. 214, 1885, p. 324.
(6) Baumstark,, *Ber. d. chem. Geselsch.*, t. VII, p. 1170, 1874.

b. Matières colorantes de la bile

La matière colorante de la bile fraîche est une : la BILIRUBINE, de laquelle dérivent, par oxydation et hydratation, la biliverdine, la bilifuscine, la biliprasine et, à des degrés plus avancés, la bilicyanine et la cholétéline. Les deux premières seules sont absolument dépourvues de bandes d'absorption.

Présence dans l'urine. — L'urine normale humaine est absolument exempte de pigments biliaires, ce qui se conçoit, étant donnée la haute toxicité de la bilirubilie (Bouchard et Tapret, de Bruin); on les trouve, au contraire, dans l'urine du chien.

Ce n'est que quand un obstacle s'oppose pendant un certain temps à l'écoulement normal de la bile vers l'intestin qu'elle peut arriver jusqu'à l'urine. La bilirubine paraît seule exister dans l'urine ictérique fraîche, les dérivés se formant aux dépens de la bilirubine dans l'urine abandonnée au contact de l'air. Ces pigments peuvent être entraînés en partie, et même en totalité, par les sédiments urinaires.

Heynsius a observé une seule fois, dans une urine ictérique, le spectre de la *cholécyanine;* il croit avec Campbell que la *cholétéline* se trouve fréquemment dans l'urine de l'ictère, alors que d'autres biologistes prétendent n'avoir décelé, à côté où à la place des pigments biliaires, que l'urobiline dont les caractères spectroscopiques sont extrêmement rapprochés de ceux de la cholétéline, ce qui expliquerait la méprise des premiers.

Stokvis (1) a décrit une matière réductible dérivée de la bilirubine par l'oxydation complète et qu'il a trouvée dans l'urine ictérique, l'urine des maladies fébriles et celle des animaux affamés.

L'intensité de coloration de l'urine ictérique n'est aucunement en rapport avec sa richesse en bilirubine, qui peut être relativement abondante dans une urine peu colorée. D'ailleurs, la proportion de pigment est toujours très faible ; Schwanda a trouvé de 2 à 15 milligrammes de bilirubine pour les vingt-quatre heures, au maximum 1 milligramme par 100 centimètres cubes d'urine.

Procédés de recherche, réactions caractéristiques (Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme, p. 104-107). — L'urobiline, ou plutôt l'urine bilieuse, traitée avec précaution par une solution d'acide chromique à 5 p. 100 donne, par agitation, une très belle coloration verte relativement stable et d'une intensité maxima, virant au rouge brun par addition d'un excès d'acide; la teinte verte est sans mélange des autres couleurs que donne l'acide azotique fumant (Rosenbach) (2).

(1) Stokvis, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1872, p. 3.
(2) Rosenbach, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1892, n° 17.

Conditions d'apparition dans les urines

Les éléments de la bile étant fabriqués de toutes pièces dans le foie (voir p. 671), on conçoit que le sang et l'urine n'en contiennent pas dans les conditions normales; mais qu'un obstacle quelconque vienne s'opposer à la perméabilité du canal cholédoque qui dirige le flux biliaire vers l'intestin (inflammation du duodénum, calculs biliaires, tumeur de la veine porte, du pancréas), des canaux ou des canalicules biliaires dans l'intérieur du foie (catarrhe du foie, prolifération interstitielle dans l'empoisonnement par le phosphore, œdème de la capsule de Glisson, stase et compression veineuse), il en résulte un excès de pression en amont, en suite duquel la bile résorbée par les lymphatiques est déversée dans la circulation générale par le canal thoracique. Lépine prétend même que, par suite d'un excès de pression, elle peut passer directement dans le sang. Une fois dans le sang, elle est transportée à tous les tissus qu'elle colore en jaune, et même, chez la femme enceinte, aux tissus du fœtus, et passe dans les diverses sécrétions, mais tout spécialement dans l'urine qui présente les caractères de l'urine ictérique très rapidement après le début de la résorption biliaire. C'est là l'ICTÈRE MÉCANIQUE ou HÉPATOGÈNE, que, plus exactement, on devrait nommer ***ictère bilirubinique***, dans lequel l'élimination des éléments de la bile par le rein détermine souvent des lésions secondaires de l'organe d'excrétion manifestées par la présence de l'albumine, de cylindres urinaires de coloration jaune uniforme ou contenant de petits grains de pigment, etc.

Feltz et Ritter (1) ont étudié les conséquences de l'injection intra-veineuse de bile fraîche, chez les animaux. Jamais ils n'ont obtenu d'ictère; et tandis qu'une injection modérée faisait apparaître dans l'urine un peu de pigment additionné d'albumine et, dans certains cas, d'hémoglobine provenant de la dissolution des globules rouges par les sels biliaires, une injection très copieuse n'était suivie d'aucune excrétion de pigments mais de tous les signes caractéristiques d'une dissolution des globules sanguins et de troubles de la circulation rénale. L'injection de la matière colorante biliaire pure, en solution faiblement alcaline, était suivie de son élimination par les reins et s'accompagnait, à haute dose seulement, d'un ictère extrêmement faible. Ce résultat est en désaccord avec celui qu'a obtenu Tarchanoff (1), confirmé ensuite par Vossius, en opérant sur un chien muni d'une fistule biliaire; il observa que la bile qui s'en écoulait était plus riche en pigments qu'à l'ordinaire et que l'urine en était absolument exempte, ce qui tendrait à prouver que la présence des matières colorantes de la bile dans l'urine n'est sans doute que la conséquence d'une stase de la bile.

Dans des conditions spéciales, la bilirubine, que l'on voit passer dans l'urine, peut avoir une origine autre que le foie ; ainsi, toutes les causes qui provoquent la

(1) Feltz et Ritter, *C. R. Acad. des Sc.*, 18 mai 1874 et 2 mars 1875, et *Journ. de l'Anat. et de la Physiol. de Robin*, juillet 1874 et janv. 1876.

(1) Tarchanoff, *Pflüger's Archiv*, t. IX, p. 332. 1874 ; — Vossius, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm*, t. II, p. 446, 1879 ; — voir aussi Kunkel, *Virchow's Arch.*, t. LXXIX, p. 463, 1880.

destruction des globules sanguins, telles que injection veineuse des sels biliaires, d'ammoniaque, de grandes quantités d'eau (Frerichs, Kühne, Hermann), empoisonnement par le phosphore, l'hydrogène arsénié (Hilger, Feltz et Ritter), aussi bien que l'injection directe d'une solution d'hémoglobine (Tarchanoff, Kühne), déterminent l'apparition de la matière colorante de la bile dans l'urine, c'est-à-dire un ICTÈRE CHIMIQUE OU HÉMATOGÈNE caractérisé (sauf le cas d'injection des acides de la bile) par l'absence des sels biliaires dans l'urine et la présence fréquente de la méthémoglobine ; Hoppe-Seyler a, d'ailleurs, presque toujours rencontré de la bilirubine dans les urines qui contiennent de la méthémoglobine en dissolution, ce qui prouve bien les relations intimes, quoique très obscures, qui existent entre les deux corps, matière colorante du sang et pigment biliaire.

C'est à cette seconde variété d'ictère chimique, dans lequel la bilirubine se forme probablement en dehors du foie qui ne présente pas de lésion appréciable et où le trajet de la bile ne paraît aucunement gêné, que l'on doit rattacher l'urine ictérique de certaines maladies infectieuses, telles que le typhus, la pyohémie, les fièvres intermittentes.

Outre sa présence en dissolution dans le liquide urinaire, la bilirubine peut s'y trouver à l'état cristallisé : ainsi dans l'urine de nouveau-nés atteints d'ictère septique (Birsch-Hirschfeld), dans l'ictère chronique par thrombrose de la veine porte où elle était accompagnée d'acides gras solides, et dans l'atrophie jaune aiguë du foie chez un enfant (Rosenheim) ; c'est elle sans doute qui constituait les cristaux de prétendue hématoïdine observés dans la néphrite gravide (Leyden), dans l'atrophie granuleuse ou la dégénérescence amyloïde des reins, la néphrite scarlatineuse, l'iléotyphus, l'ictère avec carcinome du foie (Fritz).

II. — MATIÈRES COLORANTES DÉRIVÉES DE CHROMOGÈNES

Les matières colorantes qui proviennent de substances chromogènes contenues dans l'urine fraîche et ne s'y développent que secondairement par abandon du liquide à l'air et à la lumière ou, plus rapidement, sous l'influence de réactifs divers, sont assez nombreuses ; nous avons étudié déjà, en leur temps, les colorations bleue et rouge qui proviennent de l'indican et de son homologue, l'acide skatoxylsulfurique (p. 921 et 923), ainsi que les colorations vert olive, brune et même noire des urines phénoliques (p. 908). Il nous reste à passer en revue l'*urobiline* qui est certainement le plus important des pigments de l'urine physiologique, l'*uroroséine* de Nencki et Sieber, les *matières humiques* de Udranszky, et enfin la *mélanine*.

1° *Urobiline*

$C^{32}H^{40}Az^4O^7$

L'urobiline a été découverte par Jaffé (1868) (1) qui en a constaté la présence constante dans l'urine normale, et en quantité bien plus considérable dans l'urine des fébricitants. D'après Mac Munn (2), il existerait, outre l'*urobiline normale* de Jaffé, deux autres variétés : l'*urobiline fébrile*, aux propriétés optiques semblables à celles de la première, et une *urobiline intermédiaire*, optiquement différente des deux précédentes.

L'urobiline est identique à la *stercobiline* retirée par Vanlair et Masius des excréments (3).

On a réalisé, au laboratoire, la préparation de l'urobiline ou de corps très voisins, en partant de divers pigments animaux, tous dérivés de la matière colorante du sang :

1° Par l'action réductrice de l'amalgame de sodium sur la bilirubine et la biliverdine, Maly a obtenu l'*hydrobilirubine :*

$$\underset{\text{Bilirubine.}}{C^{32}H^{36}Az^4O^6} + H^2O + H^2 = \underset{\text{Hydrobilirubine.}}{C^{32}H^{40}Az^4O^7}$$

$$\underset{\text{Biliverdine.}}{C^{32}H^{36}Az^4O^8} + 3H^2 = \underset{\text{Urobiline.}}{C^{32}H^{40}Az^4O^7} + H^2O.$$

2° Hoppe-Seyler est arrivé au même résultat en réduisant l'hématine ou l'hémoglobine par l'étain et l'acide chlorhydrique, ou par la fusion potassique de l'oxyhémoglobine :

$$\underset{\text{Hématine.}}{C^{32}H^{32}Az^4O^4Fe} + 3H^2O + H^2 = \underset{\text{Urobiline.}}{C^{32}H^{40}Az^4O^7} + Fe.$$

3° Nencki et Sieber ont fait réagir l'étain et l'acide chlorhydrique sur l'hématoporphyrine :

$$\underset{\text{Hématoporphyrine.}}{C^{32}H^{36}Az^4O^6} + H^2O + H^2 = \underset{\text{Urobiline.}}{C^{32}H^{40}Az^4O^7}.$$

Ces divers produits ont des propriétés communes : tous absorbent la lumière dans le bleu du spectre et leur solution est fluorescente ; mais on observe, entre eux, certaines différences bien étudiées par Nencki et Sieber, par Le Nobel, etc. Cependant, comme il n'est pas prouvé que les produits artificiels sont dans un état de pureté plus grand que l'urobiline naturelle, il semble qu'on peut revenir à l'opinion première que l'urobiline de l'urine est identique à l'hydrobilirubine de

(1) Jaffé, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1868, p. 243 ; 1869, p. 177.
(2) Mac Munn, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XI, p. 211, 1881.
(3) Vanlair et Masius, *Medic. Centralblatt*, 1871, p. 369.

Maly, et que toutes deux sont, au même titre, des dérivés par rétrogradation de l'hémoglobine, comme l'ont dit Hoppe-Seyler et Maly.

Préparation de l'hydrobilirubine. — On dissout de la bilirubine ou de la biliverdine dans une solution étendue de potasse ou de soude, et l'on y ajoute de l'amalgame de sodium, en évitant le contact de l'air, jusqu'à ce qu'il se dégage de l'hydrogène libre et que le liquide ait pris une coloration jaune clair ou brun jaunâtre. Le mercure séparé, on neutralise ensuite par un excès d'acide chlorhydrique qui détermine la précipitation de la matière colorante sous la forme de flocons brun rouge qu'on recueille sur un petit filtre, redissout dans l'ammoniaque, reprécipite par l'acide et enfin lave à l'eau (Maly).

Extraction de l'urobiline des urines. — Pour retirer l'urobiline des urines normales, on précipite un volume considérable de liquide par le sous-acétate de plomb, après élimination préalable des sulfates et des phosphates par le nitrate de baryum, délaye le précipité plombique, lavé à l'eau et séché, dans l'alcool bouillant, puis, après décantation de l'alcool, le décompose par l'alcool contenant de l'acide sulfurique. La solution alcoolique filtrée est saturée par l'ammoniaque, puis filtrée; le filtratum, additionné de son volume d'eau, est traité par le chlorure de zinc qui donne naissance à un précipité brun rouge, le liquide étant décoloré. Le précipité zincique, lavé à l'eau froide puis bouillante, desséché à basse température, et épuisé par l'alcool chaud, est mis en digestion dans l'alcool acidulé par l'acide sulfurique. On filtre pour séparer le nouveau précipité, ajoute à la solution alcoolique la moitié de son volume de chloroforme et agite le mélange avec une grande quantité d'eau. La solution chloroformique décantée, lavée deux fois avec un peu d'eau, est enfin distillée. Le résidu, formé d'urobiline impure, cède à l'éther, d'après Esoff, une certaine quantité de pigment rouge étranger, et laisse l'urobiline sous la forme d'une masse brune amorphe (Jaffé).

Si l'on dispose d'urines fébriles plus riches en pigment, on les traite par l'ammoniaque, filtre pour séparer les phosphates terreux, et précipite le liquide par le chlorure de zinc. Le précipité rouge brun, lavé à l'eau froide puis chaude, à l'alcool chaud, desséché à une température modérée, est pulvérisé, puis dissous dans l'ammoniaque. La liqueur alcaline, filtrée, est de nouveau précipitée par l'acétate de plomb; ce dernier précipité est ensuite traité comme le précipité zincique du procédé précédent (Jaffé).

Mac Munn simplifie le procédé de la manière suivante : l'urine est précipitée par un mélange d'acétate et de sous-acétate de plomb; le précipité, lavé et séché, est décomposé par l'alcool sulfurique, et la solution alcoolique acide, étendue d'eau, est épuisée par le chloroforme qui laisse l'urobiline par évaporation.

Méhu (1) additionne l'urine de 1 à 2 grammes d'acide sulfurique par litre, et la sature, à la température ambiante, par le sulfate d'ammonium solide; le pigment se sépare lentement en flocons bruns qu'on recueille sur filtre et lave avec une solution saturée et acidulée du sel ammonique. Le filtre, exprimé et additionné de quelques gouttes d'ammoniaque, est mis en digestion à une douce chaleur

(1) Méhu, *Bull. de l'Acad. de Médec.*, p. 26, 1878.

dans l'alcool absolu dont la solution, évaporée à une douce température, laisse l'urobiline comme résidu.

Grimm (1) épuise simplement l'urine acide par agitation avec de l'éther; la solution éthérée, décantée et filtrée, laisse l'urobiline comme résidu d'évaporation.

Dosage de l'urobiline. — On additionne 20 centimètres cubes d'urine de 2 centimètres cubes de solution saturée à froid de sulfate de cuivre, puis les sature de sulfate d'ammonium qui assure le passage complet du pigment dans le dissolvant, et agite le mélange avec 10 centimètres cubes de chloroforme, jusqu'à apparition d'une couche de cuivre rouge pulvérulent sur le véhicule qui s'empare de l'urobiline. Il suffit ensuite de comparer la teinte de la solution chloroformique avec une échelle de solutions titrées d'urobiline (Studensky) (2). Dans les conditions normales, l'urine contient de 0 gr. 08 à 0 gr. 14, soit en moyenne 0 gr. 123 d'urobiline (Hoppe-Seyler) (3).

Propriétés. — L'urobiline fébrile de Jaffé est une poudre amorphe, rouge, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther acétique, moins dans l'éther. Ses solutions étendues sont jaunes avec une pointe de rose; concentrées, elles sont jaune brun et neutres au tournesol. Elle se dissout également dans les acides et les alcalis. Les solutions neutres montrent une vive fluorescence verte que l'addition de chlorure de zinc (à la solution alcoolique) ne modifie pas sensiblement, tout en colorant le liquide en rouge. Ces mêmes solutions neutres, additionnées de sublimé corrosif, donnent encore une fluorescence verte (Schmidt). Elle est plus soluble dans les liquides salins que dans l'eau pure, et cependant elle est précipitée de ses solutions acidulées par le sulfate d'ammonium ajouté à saturation (Méhu).

La solution alcoolique acidifiée n'est pas jaune, ni fluorescente; sa teinte varie du rouge rosé au rouge brun foncé, suivant la concentration. La solution alcoolique alcalinisée est jaune ou brune, suivant la dilution; la solution alcoolico-ammoniacale est jaune tirant sur le vert et possède, mais non toujours, une fluorescence verte; l'addition de chlorure de zinc lui communique une couleur rose ou grenat et une vive fluorescence verte, qui disparaît par addition d'un acide, pour réapparaître au contact de l'ammoniaque.

La solution alcoolique acide montre, d'après Jaffé, une large bande d'absorption un peu faible γ entre *b* et F, qui couvre et sépare même F quand elle est concentrée, tandis que les solutions neutres ou alcalinisées par la soude, ainsi que la solution ammoniacale et zincique donnent une bande δ, exactement comprise entre *b* et F, adjacente au bleu, et beaucoup plus opaque dans sa partie centrale. Ces bandes sont exactement les mêmes que celles de la stercobiline. La solution neutre, additionnée de sublimé, donne deux bandes d'absorption (Schmidt).

La solution aqueuse d'urobiline est précipitée par les sels de plomb, de zinc,

(1) Grimm, *Virchow's Archiv*, t. CXXXII, p. 246, 1893.
(2) Studenski, *St-Petersb. med. Wochensch.* 1893, n° 30.
(3) Hoppe-Seyler, *Virchow's Archiv*, t. CXXIV, p. 30, 1891.

d'argent, de cuivre, le chlorure de calcium ; le précipité, qui contient le pigment, est redissous par les acides. L'addition modérée de chlorure de zinc et d'ammoniaque la précipite presque complètement à l'état de combinaison zincique rouge ou brune, soluble dans l'ammoniaque en excès; cette solution ammoniacale est rouge rosé ou grenat, et possède une belle fluorescence verte.

Les solutions acides ou alcalines très diluées d'urobiline, même celle dans l'acide azotique faible, peuvent être portées à l'ébullition sans qu'elle perde ses propriétés optiques (Jaffé). Ses solutions sont décolorées par l'amalgame de sodium et, plus rapidement encore, par l'étain et l'acide chlorhydrique (Disqué). Elle résiste longtemps à la putréfaction, ne donne pas la réaction de Gmelin (coloration verte par l'acide azotique), et réduit, d'après Méhu et Rabuteau, la solution alcaline d'oxyde cuivrique.

Réactions caractéristiques de l'urobiline. — 1° Solution alcoolique acide, rosée ou rouge, non fluorescente ; solution alcoolique alcaline, jaune ou brunâtre ; solution alcoolique ammoniacale, jaune tirant sur le vert et quelquefois avec fluorescence verte ; — 2° Solution alcoolico-ammoniacale, additionnée de chlorure de zinc, rose tendre avec forte fluorescence verte ; — 3° Bandes d'absorption entre *b* et F (voir ci-dessus) des solutions précédentes.

Caractères distinctifs des diverses urobilines. — L'*urobiline normale* préparée par Jaffé est rouge ou jaune rougeâtre.

L'*urobiline normale* obtenue par Mac Munn est jaune brunâtre ; ses solutions alcalines sont rouges ; les solutions acides présentent, outre une seule bande fréquemment visible en D, une bande d'absorption (γ) en E50F — F, que les alcalis font disparaître et qui réapparaît de nouveau au contact des acides.

L'*urobiline fébrile* de Mac-Munn est rouge brun ; sa solution chloroformique est rouge et devient jaune au contact des alcalis. Ses solutions acides présentent, outre deux petites bandes à gauche et à droite de D, la même bande d'absorption γ que la précédente, mais plus foncée et mieux délimitée, persistant, mais déplacée un peu vers la gauche, par addition de soude. Elle est transformée par le permanganate de potassium en urobiline normale.

L'*urobiline intermédiaire* que Mac Munn a trouvée dans un cas de pleurésie est jaune rougeâtre. Quant à l'*hydrobilirubine* de Maly, produit artificiel obtenu par la réduction de la bilirubine, c'est une poudre brun rouge qui possède tous les caractères d'un acide faible, et dont les propriétés ressemblent étrangement à celles de l'urobiline de Jaffé. Sa solution ammoniacale présente, d'ailleurs, des bandes d'absorption identiques à celles de l'urobiline normale de Mac Munn, ce qui rend plus probable encore leur identité parfaite.

La *stercobiline*, trouvée par Vanlair et Masius dans les fèces, a été étudiée de nouveau par Mac Munn (1) ; le spectre de sa solution zinco-ammoniacale qui possède encore une fluorescente verte, montrerait, en outre des bandes d'absorption de l'urobiline normale et de l'hydrobilirubine, une bande supplémentaire ; mais le procédé d'extraction que nous avons mentionné est d'une simplicité

(1) Mac Munn, *Journ. of Physiol.*, t. X, p. 115.

telle que, appliqué aux matières fécales, on ne peut admettre qu'il puisse donner une espèce chimique homogène.

Présence de l'urobiline dans l'organisme

On a constaté la présence de l'urobiline tout d'abord dans l'urine, puis dans les excréments (stercobiline), dans le placenta de la chienne et de la chatte; elle manque dans l'urine du chien et du cheval. Maly l'a décélée dans la bile fraîche de l'homme et dans le sérum du sang de bœuf. Vierordt a démontré qu'elle est l'un des principes, et le plus important, de la matière colorante des fèces qui ne renferment plus guère de pigment de la bile fraîche. Elle accompagne l'uroérythrine dans les sédiments briquetés uratiques.

Les travaux successifs d'Esoff, de Jaffé, de Disqué ont prouvé que ce n'est qu'exceptionnellement que l'urobiline existe dans l'urine normale au moment de son émission, et que celle-ci renferme une matière chromogène incolore, sans action sur le spectre, l'UROBILINE RÉDUITE de Disqué, UROBILINOGÈNE de Huppert, que Disqué (1) paraît avoir obtenue par la réduction de l'hydrobilirubine de Maly au moyen de l'amalgame de sodium, ou mieux encore de l'étain et de l'acide chlorhydrique.

L'urine, peu colorée au sortir de la vessie, se fonce peu à peu au contact de l'air, et présente alors seulement le spectre d'absorption de l'urobiline; cette modification est activée par les acides minéraux, et surtout par les oxydants, par exemple le permanganate de potassium (Moss).

L'urine normale ne contient qu'une très minime proportion d'urobilinogène et, par suite, d'urobiline; la quantité, très faible et même nulle chez l'individu sain, pendant le jeûne, augmente notablement vers la fin ou après l'achèvement complet de la digestion (Grimm). L'urobiline libre se rencontre, au contraire, en quantité notable dans les urines de fébricitants, ainsi que dans celles de certains cas pathologiques que nous aurons à revoir et qui sont beaucoup plus riches en pigment que l'urine normale (Mac Munn).

Le chromogène de l'urobiline est précipité au moins en partie par l'acétate de plomb; le précipité ne le cède pas intact à l'alcool acidifié qui le transforme en urobiline qui est dissoute (Rabuteau, Esoff, Disqué). Il est soluble dans le chloroforme qui peut servir à l'extraire de l'urine.

Vierordt a calculé, par sa méthode spectrophotométrique, en admettant l'identité du pouvoir absorbant de l'urobiline et de l'hydrobilirubine prise comme terme de comparaison, que, si colorées que soient les urines fébriles, elles ne renferment au maximum que $\frac{1}{32}$ à $\frac{1}{16}$ de pigment pour 100 parties.

Origine, mode de formation

Les réactions formulées au début de cette étude sur l'urobiline montrent qu'elle peut avoir deux origines :

(1) Disqué, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 264.

1° Dans les conditions normales et habituelles, elle paraît prendre naissance par réduction de la bilirubine, dans l'intestin, sous l'influence de l'hydrogène naissant produit dans les putréfactions des matières albuminoïdes ; de fait, la bilirubine et son premier produit d'oxydation, la biliverdine, lui donnent naissance dans de telles conditions. On en constate la présence dans le tiers inférieur de l'iléon, et surtout dans le gros intestin, immédiatement au-dessous de la valvule de Bauhin, et nous avons vu qu'elle prédomine comme matière colorante des excréments.

Une partie de l'urobiline, ainsi formée dans l'intestin, est résorbée et passe dans le sang, dans le sérum duquel Maly l'a trouvée chez le bœuf, puis, de là, va à son émonctoire naturel, le rein, par lequel elle est éliminée après son injection sous-cutanée.

Mais, comme les urines ne contiennent d'ordinaire que son chromogène, il faut admettre, ou bien que le dérivé de la bilirubine formé dans l'intestin est l'urobilinogène absorbé ensuite sur place, ou que l'urobiline qui a pénétré dans le sang y subit un phénomène complémentaire de réduction aboutissant à la production du chromogène incolore. Quoi qu'il en soit, le phénomène essentiel est que le pigment de l'urine normale (ou son chromogène) dérive de la matière colorante de la bile et, par cela, mérite bien le nom d'hydrobilirubine que lui a donné Maly. Ajoutons que l'antisepsie intestinale réalisée de diverses façons, en particulier par la diète lactée prolongée et les lavements simples mais abondants, produit, par ricochet, une diminution considérable de l'urobiline.

2° Hoppe-Seyler, Nencki et Sieber, en préparant l'hydrobilirubine au moyen de l'hémoglobine, de l'hématine et de l'hématoporphyrine, ont démontré expérimentalement que l'urobiline peut, dans certaines conditions, être considérée aussi comme un produit de rétrogradation directe de la matière colorante du sang, sans que celle-ci soit obligée de passer par le stade intermédiaire de la bilirubine ; il est vrai que l'hématoporphyrine serait isomérique de la bilirubine, d'après Nencki et Sieber (1).

En est-il de même dans l'organisme, et l'hémoglobine peut-elle s'y transformer directement en urobiline en dehors du foie ? L'expérience semble autoriser une réponse affirmative ; en effet, outre que le pigment continue à se produire chez les animaux alors même qu'une fistule biliaire détourne complètement de l'intestin toute la bile que produit le foie, toutes les maladies qui déterminent une destruction abondante des globules sanguins ont comme conséquence une augmentation considérable de l'urobiline dans les urines : telles sont les fièvres typhoïde ou septique, le scorbut, le purpura hemorrhagica, etc. ; l'ingestion d'acétylphénylhydrazine ou d'antifébrine (Mörner) produit un effet analogue. Il en est encore ainsi des extravasations sanguines de nature diverse : hémorrhagies cérébrales, abdominales, etc. (Kunkel, Bergmann, Dick).

Mais les extravasations du sang dans l'intimité des tissus y sont suivies de l'apparition de cristaux d'une matière colorante particulière, l'HÉMATOÏDINE de Robin et Verdeil, dont l'identité avec la bilirubine, indiquée d'abord par Virchov,

(1) Nencki et Sieber, *Monatshefte, f. Ch.*, t. IX, p. 115, et *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XXIV, p. 430, 1888.

(2) Salkowski, *Med. chem. Unters.*, t. III, p. 436, 1868.

a été démontrée ensuite par Robin, Jaffé et Salkowski (2). Langhans, Quincke, Cordua et v. Recklinghausen (1) ont vérifié expérimentalement cette transformation. D'autre part, la dissolution provoquée des globules sanguins ou l'injection d'une solution d'hémoglobine dans les vaisseaux sanguins est souvent suivie de l'apparition de la bilirubine dans l'urine. La conclusion, déjà indiquée, est que la bilirubine peut prendre naissance ailleurs que dans le foie, mais toujours aux dépens de la matière colorante du sang.

Enfin, l'hématoïdine des extravasats anciens ne passe pas en nature dans les urines, mais est éliminée sous la forme d'urobiline dont elle augmente la proportion ; de même, l'augmentation d'urobiline, que l'on constate au commencement et sur la fin de l'ictère bilirubinique, ne peut s'expliquer que par une transformation de la bilirubine, préalablement à son excrétion par la voie urinaire (Kunkel (2), Quincke (3), Geigel). Ces derniers faits doivent être rattachés, suivant Bunge, à l'action réductrice des tissus soustraits à l'action de l'oxygène de l'air et démontrée par Ehrlich (4).

De tout cela, il résulte que l'urobiline peut avoir une source autre que l'intestin, et qu'elle peut prendre naissance dans l'intimité des tissus ou dans l'intérieur des vaisseaux aux dépens de la matière colorante du globule sanguin ; mais, dans cette rétrogradation, l'on observe encore des phases successives, avec production d'un terme intermédiaire qui paraît identique à celui qui se forme dans le foie, siège de la destruction normale des vieux globules rouges, c'est-à-dire à la bilirubine. Dans ce cas, il arrive souvent que celle-ci ne subit pas une transformation complète et qu'une partie, échappant à l'action réductrice des tissus ou de l'épithélium rénal, accompagne l'urobiline dans l'excrétion urinaire.

En 1890, Mac Munn (5) a publié un long travail dans lequel il donne les résultats de l'étude spectroscopique et de la mesure des bandes d'absorption des divers pigments urinaires normaux et pathologiques ; il a étudié l'urobiline pathologique trouvée dans des urines de péritonite et d'hémorrhagies internes, l'urohématoporphyrine (ancienne urohématine) des urines de rhumatisants, de rougeole, méningite, péritonite et typhus, et l'urobiline normale, comparativement à divers produits de réduction de l'hématine en milieu acide ou alcalin. Il a constaté : — 1° l'identité de l'*urobiline normale* et du *dérivé de l'hématine* acide traitée par H^2O^2 ; — 2° la grande ressemblance qui existe entre l'*urobiline normale* et l'*urobiline artificielle* dérivée de l'hématine ; — 3° une différence entre l'*urobiline normale* et l'*hydrobilirubine* ; — 4° les relations intimes de l'*hydrobilirubine* avec la bilirubine de la bile ; — 5° enfin, les rapports très voisins qui existent entre la *stercobiline*, l'*urohématoporphyrine*, et l'*urobiline pathologique*.

(1) V. Recklinghausen, *Handb. d. allg. Pathol. d. Kreislaufes u. d. Erhährung*, Stuttgart, 1883, p. 434.

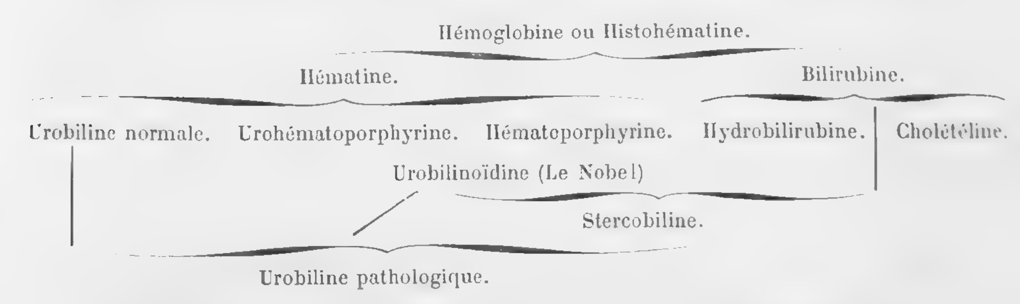
(2) Kunkel, *Virchov's Archiv*, t. LXXIX, p. 463, 1880.

(3) Quincke, *Virchov's Archiv*, t. XCV, p. 138, 1884.

(4) Ehrlich injecte dans le sang des matières colorantes bleues, bleu d'alizarine ou d'indophénol; ces matières circulent dans le sang avec leur coloration et vont se déposer dans certains tissus (tissu adipeux particulièrement) dont la coupe incolore se colore en bleu au contact de l'air (*Das Sauerstoffbedürfniss d. Organismus*, Berlin, 1885).

(5) Mac Munn, *Journ. of physiol.*, t. X, p. 71-121 et *Jahr. f. Thierch.* t. XX, p. 201, 1890.

Mac Munn présente les relations entre les différents pigments urinaires sous la forme du diagramme suivant :



Le stercobiline provient, en partie, suivant l'auteur, de l'hémoglobine contenue dans les aliments. Quant au chromogène de l'urobiline, il dérive de celle-ci par une réduction qui s'effectue dans le rein ou dans l'urine.

Rôle physiologique

Ce que l'on vient de lire sur le mode de formation et l'origine de l'urobiline montre assez qu'elle est un produit d'excrétion pour qu'il soit inutile d'insister.

De l'urobiline au point de vue pathologique

Si l'urobiline, ou plus exactement son chromogène, existe constamment dans l'urine normale, elle ne s'y trouve qu'en très minime proportion ; mais elle *augmente* notablement à l'état pathologique, dans toutes les maladies fébriles aiguës (fièvre intermittente, rhumatisme aigu, phtisie, pneumonie croupale, péritonite), et surtout celles qui sont accompagnées d'une destruction partielle des globules sanguins (Cazeneuve, Katz, Barquellini) (1) comme la fièvre typhoïde, la septicémie, la cirrhose du foie, le scorbut, etc., ainsi que dans les épanchements sanguins tels que hémorrhagies cérébrales, infarctus hémorrhagique du poumon, grossesse extra-utérine, hématocèle rétro-utérin, suffusions sanguines, ecchymoses, etc., mais seulement quelques jours après l'hémorrhagie, quand l'hémoglobine du sang a subi les transformations nécessaires. Elle augmente encore à la suite des modifications qu'éprouvent les phénomènes d'assimilation ou de désassimilation dans le parenchyme hépatique, que ces modifications soient passagères ou persistantes, celles, par exemple, que provoquent les matières étrangères dont le sang est surchargé dans la fièvre ou après l'injection de tuberculine ou les troubles circulatoires de l'ictère et de la cholélithiase (Katz) (2), — dans la stase de la bile dans le foie, quand la diurèse est abondante (Hoppe-Seyler).

L'urobiline *diminue*, au contraire, dans les maladies accompagnées d'un ralentissement notable dans les phénomènes de nutrition générale, la chlorose, l'anémie, l'hystérie, la convalescence des fièvres graves, ainsi que

(1) Barquellini, *Lo sperimentale*, 1892, fasc. 2, p. 119.
(2) Katz, *Wien. med. Wochensch*, 1891, n° 28-32.

dans toutes les circonstances où l'activité du foie se ralentit, dans la stase de la bile sans écoulement vers l'intestin accompagnée d'une faible diurèse, et peu après la fin d'un ictère (Hoppe-Seyler) (1).

C'est à l'urobiline que l'on doit attribuer la coloration foncée des *urines hémaphéiques* de Gubler, très ressemblantes aux urines bilieuses par la coloration brunâtre du liquide et la couleur jaune de la mousse (Liebermann, Maly), urines accompagnées d'un ictère très léger, *ictère hémaphéique* limité à la face et aux sclérotiques, sans les démangeaisons vives et la décoloration des fèces que l'on observe dans l'ictère d'origine hépatique.

C'est là l'ICTÈRE UROBILINIQUE de Gerhardt, dont Quincke a contesté la réalité en ne voulant y voir qu'un faible degré d'ictère bilieux véritable ; et, en effet, chez certains malades atteints de cirrhose hypertrophique du foie, l'ictère hémaphéique pur, après une durée variable, fait place à l'ictère bilieux décelé par la réaction de Gmelin. Dans ces cas, le sérum du sang contient toujours une certaine quantité de pigment biliaire non modifié, alors que l'urine ne renferme qu'un excès d'urobiline (Hayem, *Soc. méd. des hôpit.*, 17 mai 1895). Leube (2) a d'ailleurs, contrairement à l'opinion de Gerhardt, en constatant la présence de la bilirubine dans la sueur alors que l'urine ne contient que de l'urobiline, démontré que la coloration ictérique de la peau moyennement foncée, jaune verdâtre pâle ou sale, doit être attribuée à la bilirubine qui, pendant son passage à travers l'épithélium rénal, est réduite en hydrobilirubine, à moins cependant que l'urobiline qui se trouve à la fois dans le sang et dans l'urine ne soit transformée en bilirubine pendant son excrétion à travers les glandes sudoripares.

En résumé, comme la sortie de la matière colorante du sang hors des globules rouges a pour conséquence une production simultanée ou plutôt successive de bilirubine et d'urobiline, on comprend que l'ictère hématogène et l'ictère urobilinique coexistent fréquemment et donnent lieu à des formes mixtes. Il doit en être de même, par surcroît, dans le cas d'ictère biliaire pur primitif, dans lequel les sels biliaires, déversés dans le sang en même temps que le pigment de la bile, déterminent une dissolution des globules sanguins avec production consécutive d'urobiline et d'une nouvelle quantité de bilirubine indépendante de celle qui provient du foie.

Grimm (3) a institué une série de recherches expérimentales dans le but de démontrer que, dans les divers cas d'urobilinurie, l'origine de l'urobiline doit être cherchée dans le foie. Il fait ingérer à un individu sain, et à jeun, des œufs crus, mollets ou durs, au nombre de trois à six, et étudie l'urine émise ensuite de temps en temps; c'est au bout de une à trois heures qu'il constate l'apparition de l'urobiline dans l'urine, mais avec des différences manifestes suivant l'état des œufs ingérés. L'excrétion est minimum, quelquefois nulle, avec les œufs durs, maximum avec les œufs crus, et persiste pendant une heure, plus longtemps si l'on ingére de nouveaux œufs ; ces résultats montrent la périodicité de l'urobili-

(1) Hoppe-Seyler, *Virchow's Arch.*, t. CXXIV, p. 30, 1891.
(2) Leube, *Würzb. Sitzungsber.*, 1888, 8.
(3) Grimm, *Virchow's Archiv*, t. CXXXII, p. 246. 1893.

nurie qui dépend de la nature des aliments et de l'état de la digestion gastrique dont les produits traversent le foie avant d'arriver dans la circulation générale. L'auteur invoque également l'apparition simultanée, si fréquente dans l'ictère, des pigments biliaires et d'une quantité anormale d'urobiline. Suivant lui, la cause première de l'urobilinurie chez l'individu sain paraît être un trouble biliaire; une partie des matières premières apportées en excès aux cellules du foie se transforme en urobiline au lieu de donner uniquement des pigments biliaires; il en est précisément ainsi à la suite d'hémorrhagies internes dont les produits sont résorbés, et de toutes les circonstances dans lesquelles il y a décomposition pathologique des globules rouges, en un mot, quand le courant sanguin amène au foie des matières colorantes extravasées du globule; dès lors, les matériaux destinés à la formation de la bilirubine arrivent encore en quantité exagérée, comme dans les troubles biliaires, et produisent l'urobilinurie. Grimm conteste l'existence d'un ictère urobilique.

Dans l'ictère des nouveau-nés, on trouve souvent, dans le sédiment de l'urine, de l'urobiline solide libre, ou encore adhérente à la surface, ou bien contenue dans l'intérieur de cylindres urinaires.

2° *Uroroséine.*

Nencki et Sieber (1) ont donné le nom d'uroroséine à la matière colorante rouge qui se développe en quelques minutes dans certaines urines abandonnées à l'air après addition d'un acide minéral, mais non pas organique. Les auteurs l'ont trouvée dans environ 10 p. 100 des urines pathologiques les plus diverses, dans la chlorose, la néphrite, le carcinome de l'œsophage, l'ulcère de l'estomac, la fièvre typhoïde, la pérityphlite, l'ostéomalacie, le diabète; la coloration disparaît souvent de l'urine pendant quelques jours sans cause saisissable, pour réapparaître ensuite.

Rosin (2) a constaté que la couleur rouge qui apparaît dans l'urine normale traitée par son volume d'acide chlorhydrique ou nitrique se comporte, à l'égard de l'éther et des alcalis, comme l'uroroséine de Nencki et Sieber. Elle paraît indépendante du régime alimentaire. Les conditions particulières d'apparition de l'uroroséine ont fait présumer à Rosin (3) qu'elle dérive d'un chromogène spécial qu'il a réussi à isoler en partant de l'urine du cheval et particulièrement des bovidés qui en renferme une proportion relativement énorme. Ce chromogène existe en faible quantité dans l'urine normale de l'homme, mais augmente notablement dans les affections pathologiques qui sont accompagnées d'une altération profonde dans les phénomènes d'assimilation et de désassimilation et

(1) Nencki et Sieber, *Journ. f. prakt. Chem.* (2), t. XXVI, p. 333, 1882.
(2) Rosin, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1889, p. 510.
(3) Rosin, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1893, n° 3, p. 51 et *Jahr. f. Thierch.*, 1893, p. 585.

d'une diminution notable des forces : diabète sucré, néphrite, cancer, dilatation stomacale, anémie pernicieuse, typhus et phtisie.

Extraction du chromogène de l'uroroséine. — L'urine de cheval ou de bœuf est précipitée par l'acétate de plomb; le filtratum, traité par l'ammoniaque, donne un nouveau précipité qu'on recueille encore; les précipités plombiques réunis et séchés à 70°, sont épuisés par l'alcool absolu dans un appareil à reflux jusqu'à ce qu'ils ne cèdent plus de matière colorable en rose par le mélange d'acide chlorhydrique et chlorure de chaux. Les solutions alcooliques, privées de plomb par l'hydrogène sulfuré, sont filtrées et concentrées à sirop. L'extrait, qui contient le chromogène, des sels, des dérivés aromatiques, un pigment jaune, etc., est précipité par l'éther; la solution aqueuse limpide est évaporée et le résidu épuisé par l'éther qui enlève les dérivés phénoliques. On le dissout ensuite dans le moins possible d'alcool et additionne le liquide filtré d'éther jusqu'à commencement de trouble. Par le repos, le chromogène cristallise en aiguilles transparentes et incolores (Rosin).

La substance mère de l'uroroséine n'appartient pas à la classe des sulfoconjugués. Ses solutions incolores sont colorées en rose, lentement par simple acidulation et contact des éléments oxydants naturels de l'urine, plus rapidement au contact de l'air ou mieux d'un agent d'oxydation tel que eau de chlore ou solution de chlorure de chaux; la coloration est activée par une température de 70 degrés.

Extraction de l'uroroséine. — On additionne l'urine décolorée au préalable par le noir animal ou l'acétate de plomb (Rosin), de $\frac{1}{10}$ de son volume d'acide sulfurique ou chlorhydrique en refroidissant le mélange qui prend en quelques minutes une coloration rouge rosé, si elle renferme le pigment en quantité suffisante. On épuise le liquide acide par l'alcool amylique en agitant avec précaution pour éviter une émulsion; l'alcool s'empare de la matière rouge. — Pour obtenir une solution plus concentrée, on réduit rapidement, par évaporation au bain-marie, deux ou trois litres d'urine à la moitié, acidule le liquide refroidi à 30° par l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique dilué, introduit dans le mélange de la laine décreusée, et y ajoute un excès d'acétate de sodium qui détermine la fixation du pigment sur la laine. Celle-ci est soigneusement lavée à l'eau, séchée à l'air et épuisée par l'alcool absolu bouillant acidulé très légèrement par l'acide sulfurique qui dissout l'uroroséine. La solution, ainsi préparée, est la plus pure et la plus stable qu'on ait pu obtenir; elle se décolore, il est vrai, peu à peu, mais présente encore après des semaines ses bandes d'absorption caractéristiques (Nencki et Sieber).

Propriétés. — On n'a pu préparer l'uroroséine en quantité suffisante pour l'obtenir à l'état solide dans un état de pureté suffisante. Ce ne sont donc que ses solutions dont les propriétés ont été étudiées.

Elle se dissout avec coloration rouge dans l'eau, l'alcool, l'alcool amylique, plus difficilement dans l'éther acétique. La solution aqueuse ne la cède pas à

l'éther, au chloroforme, à la benzine, ni au sulfure de carbone. Ces diverses solutions, rouges, cèdent la matière colorante à la laine qu'on y plonge ; la laine teinte cède à son tour l'uroroséine à l'alcool un peu acidulé.

La solution alcoolique, examinée au spectroscope, possède une bande d'absorption dans le vert, entre et presque au milieu des raies D et E, laquelle s'étend plus loin, vers la droite, dans les solutions concentrées.

L'uroroséine libre a les propriétés d'un *acide ;* aussi forme-t-elle avec les solutions aqueuses, alcooliques ou éthérées d'alcalis, des sels solubles et incolores qui régénèrent la coloration primitive par saturation au moyen de l'acide chlorhydrique. La solution alcoolique acidulée est également décolorée par la poudre de zinc, mais vire de nouveau au rouge par abandon au contact de l'air, et montre encore la bande d'absorption de l'uroroséine.

Ainsi que le laisse prévoir sa préparation, l'uroroséine est très instable; elle est décomposée par évaporation de ses solutions aqueuses ou alcooliques, avec production de gouttelettes résineuses brunâtres, ainsi que par la putréfaction. D'ailleurs, l'urine qui la renferme, colorée en rose par l'acide chlorhydrique, se décolore déjà au bout de quelques heures à la température ambiante.

Réactions caractéristiques. — L'uroroséine est caractérisée par la bande d'absorption de sa solution amylique, à laquelle peut s'ajouter, en F, une bande analogue à celle de l'urobiline; le rouge d'indigo donne aussi une bande d'absorption dans le vert, mais distincte de celle de l'uroroséine, parce que le pigment passe de l'urine acidifiée dans l'éther (qui n'entraîne pas l'uroroséine) et qu'il n'est pas décoloré par l'alcalinisation de l'urine.

Pour reconnaître la présence du chromogène, on épuise l'urine alcalinisée par agitation avec de l'éther qui s'empare du sel formé; l'éther décanté est traité par un acide minéral en présence d'un peu de chlore; l'acide s'empare de l'uroroséine et se colore en rose, tandis que le rouge d'indigo reste dissous dans l'éther (Rosin).

On ne sait encore rien sur l'origine et le rôle de l'uroroséine ou plutôt de son chromogène; elle ne paraît pas non plus, du moins jusqu'à présent, avoir une valeur diagnostique sérieuse.

3° *Matières colorantes humiques*

Sous l'influence de l'air, les urines additionnées d'acides minéraux prennent souvent, surtout à chaud, une coloration brunâtre plus ou moins foncée due à la formation de substances brunes ou noires, que les recherches de Udranszki (1) ont démontrées être constituées par des produits humiques à formation plus ou moins complète, qui résulteraient de la décomposition par les acides des matières hydrocarbonées que contiennent les urines normales. Il a déjà été question de colorations foncées constatées quelquefois dans des urines fraîche-

(1) Uldranski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 537, 1887; t. XII, p. 13, 1888.

ment émises et dues encore à des pigments humiques dont on doit à Udranszki une étude spéciale (p. 929); mais il s'agit, cette fois, de dérivés analogues non préexistants dans l'urine.

Préparation. — L'urine réduite au sixième, par évaporation, est additionnée de $\frac{1}{10}$ d'acide chlorhydrique concentré, abandonnée au repos pendant quarante-huit heures à l'air, puis filtrée; le liquide bouilli pendant plusieurs heures (de 2 à 18) abandonne une poudre noire qu'on lave à l'eau d'abord froide, puis bouillante, à l'alcool, à l'éther; on la dissout dans trois à quatre volumes de lessive de soude, décante le liquide clair, la reprécipite par l'acide sulfurique, la lave encore, et sèche le produit final dans le vide sur l'acide sulfurique.

Propriétés. — La matière humique ainsi extraite de l'urine normale forme des lamelles brillantes et fragiles, brun noir, insolubles ou très peu solubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, les acides étendus et même concentrés, très solubles dans l'alcool amylique et tous les alcalis, ainsi que dans l'acide azotique concentré contenant un peu d'acide nitreux (coloration rouge fugace); les solutions ne montrent aucune bande d'absorption. La chaleur la décompose sans volatilisation, avec dégagement d'une odeur d'acide formique, et laisse, après la calcination, une trace de cendres exemptes de fer. Par la fusion potassique, elle donne de l'ammoniaque, les acides gras en C^1,C^2,C^4 et d'autres très élevés dans la série, les acides oxalique et protocatéchique, de la pyrocatéchine et de l'acide hymatomélanique. Sa composition centésimale, un peu variable suivant son origine (urine normale, urine diabétique, mélange de solutions de glucose et d'urée), est la suivante :

C	55.3 — 57,8
H	4,0 — 4,25
Az	6,7 — 10,30

Ce groupe de matières colorantes humiques renferme certainement des produits aussi nombreux qu'insuffisamment déterminés, d'ailleurs souvent peu différents les uns des autres, et qui représentent peut-être chacun une étape dans la transformation des substances génératrices; on doit y faire rentrer l'uromélanine de Plosz (1), l'urophéine de Heller (2), l'urochrome de Thudichum (3), l'uriane et l'urianine de Schunck (4), le pigment brun et ferrugineux (?) qui, d'après Kunkel (5), imprègne l'acide urique précipité de l'urine par l'acide chlorhydrique.

(1) Plosz, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 89, 1884.
(2) Heller, *Ses Archives* (2), t. I, p. 87, 1852.
(3) Thudichum, *Brit. mod. Journ. N. S.*, t. CCI, p. 509, 1864, et *Journ. of the Soc. chem.* (2) t. XIII, p. 397 et 401, 1875.
(4) Schunck, *Jahresber. f. Chem.*, 1866, p. 750.
(5) Kunkel, *Jahresber. f. Thierch.*, 1881, p. 246.

Urochrome

Thudichum a extrait son urochrome de l'urine par divers procédés ; ce pigment constituerait la seule matière colorante jaune de l'urine normale. Il forme des croûtes jaunes solubles dans l'eau ; la solution, d'un jaune pur, s'oxyde à l'air et devient rouge ; elle renferme alors un corps voisin de l'uroérythrine, auquel beaucoup d'urines pathologiques devraient leur coloration. L'ébullition avec les acides la décompose en trois produits insolubles dans l'eau, l'*uromélanine* brune de l'auteur, l'*uropittine* jaune, enfin l'*acide omicholique* rouge, analogue à l'oxyde d'omichmyle de Scharling. Il est soluble également dans l'alcool et l'éther, ainsi que dans les acides et les alcalis étendus. Les solutions alcoolique ou aqueuse un peu acidulée, mais non alcalines, montrent un spectre d'absorption particulier contenant une bande noire étroite mais peu intense, entre F et G, très près de F, disparaissant par l'addition d'un alcali. D'après Maly (1), l'urochrome extrait du précipité plombique par l'acide sulfurique dilué est rougeâtre et possède un spectre d'absorption identique à celui de l'urobiline.

4° Mélanine

L'urine des malades atteints de tumeurs mélaniques est quelquefois noirâtre au sortir de la vessie, mais, le plus souvent, ne devient brun noir et même noire que par le repos au contact de l'air ou de la lumière ou, plus rapidement, au contact d'agents d'oxydation tels que l'acide azotique, l'acide chromique, l'eau de brome, le perchlorure de fer. Le pigment qui se développe dans ces conditions et qui est complètement différent des matières humiques dont il vient d'être question, a été étudié spécialement par Mörner (2), et la matière chromogène qui lui donne naissance par Ganghofner et Przibram (3) ; il paraît identique à la PHYMATHORHUSINE extraite par Berdez et Nencki (4) des tumeurs mélaniques, chez l'homme.

Extractions et propriétés du chromogène mélanique. — Cette matière étant précipitée incomplètement par les terres alcalines, mais en totalité par le sous-acétate de plomb, on traite l'urine par ce dernier réactif qui entraîne le chromogène ; le précipité, lavé à l'eau bouillie, est mis en suspension dans de l'eau purgée d'air, puis décomposé par un courant de gaz sulfhydrique ; le liquide

(1) Maly, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLXIII, p. 90.
(2) Mörner, *Zeitch. f. physiol. Ch.*, t. XI, p. 66, 1887.
(3) Gangholfer et Przibram, *Prager Vierteljahrsch.*, t. CXXX, p. 77, 1876.
(4) Berdez et Nencki, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XX, p. 346, 1886. La mélanine des tumeurs mélaniques a été étudiée précédemment comme néoformation du tissu conjonctif (V. p. 436).

filtré, incolore, se colore peu à peu en brun pendant son évaporation et laisse un résidu amorphe, brun noir, qu'on lave à l'alcool et à l'éther et dessèche.

Ce résidu est insoluble dans l'eau, l'alcool froid, l'éther, les acides minéraux étendus, l'acide acétique, partiellement soluble en brun dans l'alcool chaud. Par la distillation sèche, il se décompose en produits ammoniacaux divers avec résidu ferrugineux peu abondant ; la fusion potassique donne des acides gras liquides à odeur butyrique. Dans certaines préparations (précipitation de l'urine par l'eau de chaux), le produit obtenu se composait de deux parties, l'une identique au résidu précédent, la seconde soluble avec coloration brune dans l'alcool, l'éther, les acides et les alcalis.

Extraction et propriétés de la mélanine urinaire. — L'urine noircie par un contact suffisant avec l'air est précipitée par la baryte ; le précipité jaune brun foncé lavé à l'eau, puis à la soude caustique, cède à celle-ci son pigment qu'on reprécipite de la solution alcaline filtrée par saturation sulfurique ; on le purifie par des solutions dans les alcalis et des reprécipitations par les acides, le lave à l'eau, à l'alcool et à l'éther, et enfin le dessèche sur le bain-marie.

On obtient ainsi une poudre brun noir, amorphe, non fusible à 120°, insoluble dans l'eau, l'alcool amylique, l'éther, les acides dilués et l'acide acétique, un peu soluble à chaud dans l'alcool acidulé par l'acide sulfurique, en partie soluble dans l'acide sulfurique concentré et chaud et reprécipité par addition d'eau, très soluble dans les alcalis avec coloration allant du jaune au rouge brun et reprécipitée par les acides, ainsi que par la baryte, le chlorure de baryum, le sulfate de magnésium, le sous-acétate de plomb. Elles se dissout aussi dans l'acide azotique à 25 p. 100, avec une coloration jaune que l'ammoniaque fonce.

Les solutions ne montrent aucune bande d'absorption au spectrophotomètre, mais absorbent partiellement la lumière avec une activité croissante du rouge vers le violet.

Les chiffres suivants donnent la composition centésimale comparée de la mélanine de l'urine et de celle de néoplasmes :

	Uromélanine.	Mélanine des tumeurs.
C	55,76	55,72
H	5,95	6,00
Az	12,27	12,30
S	9,01	7,97
Fe	0,20	0,07

La concordance de ces chiffres montre l'analogie extrême des deux variétés de mélanine, analogie que vient encore accentuer cette remarque que l'uromélanine, mise en digestion dans l'acide chlorhydrique chaud à 10 p. 100, perd la majeure partie de son fer et n'en garde plus que 0,028 p. 100.

Conditions d'apparition de la mélanine dans l'urine

L'uromélanine a été rencontrée surtout chez les malades atteints de cancer mélanique, mais ne constitue pas un signe nécessaire et constant de cette affec-

tion, bien que, par sa présence, elle ait une valeur diagnostique considérable. On a pu en signaler la présence exceptionnelle dans le cancer non pigmentaire, dans le marasme simple et même dans des inflammations et dans la tuberculose intestinale (1). On ignore, d'ailleurs, si la mélanine est un pigment spécial au cancer mélanique, ou si elle ne provient pas de l'augmentation anormale d'une matière pigmentaire dont l'urine physiologique ne contiendrait que des traces.

La mélanine est le plus souvent en dissolution, mais peut se trouver sous forme de grains microscopiques noirs mélangés au sédiment urinaire. On a dit que ce n'est qu'exceptionnellement qu'elle préexiste dans l'urine fraîchement émise et qu'elle s'y trouve d'ordinaire sous la forme d'un chromogène incolore, le MÉLANOGÈNE de Thomas, qui lui donne naissance par oxydation, au contact de la lumière ; aussi l'urine mélanogénique garde-t-elle sa coloration primitive quand on la soustrait au contact de l'air et de la lumière. Il n'y a aucune proportion entre la quantité de mélanogène urinaire et l'intensité du cancer mélanique ; outre que cette quantité varie constamment, qu'elle peut même devenir momentanément nulle, on la voit quelquefois diminuer lentement jusqu'à disparition complète de la réaction, alors que la néoformation continue sa progression ascendante.

On ne sait encore où est le siège de la réduction du pigment de la tumeur entraîné par le sang avec transformation en mélanogène incolore ; Ganghofner et Pzribram le placent dans le foie.

Sous le nom de MÉLANÉMIE, Thomas (2) entend une modification pathologique du sang et de l'urine observée surtout au cours de la malaria grave et de longue durée, et consistant en la présence, dans ces deux liquides, d'un pigment foncé, de nature insuffisamment déterminée, et qu'on trouve encore dans des états morbides autres que la néoplasie mélanique. On a pu extraire ce pigment du sang ; il est noir ou brun noir, et circule dans les vaisseaux à l'état solide, en partie libre sous la forme de grains très fins arrondis ou irréguliers, de la grosseur des globules sanguins, en partie incorporé dans le protoplasma des globules blancs. On a dit depuis longtemps qu'il manque dans la rate (Virchov, Frerichs), et même quelquefois dans le sang (Arnstein) (3), retenu qu'il est dans les capillaires des divers organes et spécialement des reins où il forme de petits amas foncés dans le glomérule et les canaux contournés ; de là, il se répand dans tout l'organe et passe dans l'urine. Par suite d'inflammations localisées autour des vaisseaux obstrués par ces amas de matière noire, l'urine renferme souvent, outre le pigment libre, de l'albumine, du sang, divers éléments cellulaires, des cylindres dans lesquels il peut encore être englobé.

L'apparition de ce pigment dans l'urine vient confirmer l'existence antérieure d'une affection malarienne intense.

Leube (2) a eu l'occasion d'étudier une nouvelle matière spéciale qui colorait en noir l'urine d'un malade de soixante-seize ans atteint d'ostéomalacie compliquée de néphrite et de cystite.

(1) Lire à ce sujet, dans *Jahr. f. Thierch.*, 1892, t. XXII, p. 542, un travail sur une urine noire dans un cas de tuberculose intestinale.
(2) Thomas, *Anal. des Harns*, Neubauer et Vogel, 1890, semiotischer Theil, p. 61.
(3) Leube, *Virchov's Archiv*, t. CVI, p. 418, 1886.

CHAPITRE IX

HYDROCARBONÉS

Généralités

La présence constante de petites quantités d'hydrocarbonés dans l'urine normale paraît aujourd'hui démontrée (Udranszky) (1) : on y trouve de la *gomme animale* de Landwehr et de la *glucose*, mais celle-ci en quantité si faible qu'on ne peut la déceler par les réactions habituellement employées pour sa recherche ; elle peut contenir également quelque peu des hydrocarbonés qui résultent de la présence de la mucine.

La fermentation ammoniacale de l'urine détermine la disparition, par combustion, d'une partie au moins, sinon de la totalité, des hydrocarbonés qu'elle contient normalement (Salkowski) (2).

Après l'ingestion d'une grande quantité d'un sucre quelconque, glucose, sucre de cannes ou sucre de lait, une minime proportion passe dans les urines (Worm-Müller) (3); dans ces conditions, c'est la lactose et la galactose qui passent le plus facilement, la glucose, la lévulose et le sucre de cannes étant plus complètement et facilement assimilés (Hofmeister) (4).

A l'état pathologique, l'urine peut contenir, en proportion d'ailleurs très variable, de la glucose (glucosurie), mélangée ou non de *lévulose* et de *laïose* (diabète sucré) ; quelques urines de diabète renferment du glycogène. On a signalé, récemment, la possibilité de l'apparition d'un nouveau groupe de matières sucrées, des *pentoses* dans les urines.

La présence d'hydrocarbonés dans l'urine normale est décelée par un ensemble de réactions que nous allons passer en revue :

(1) Udranszky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII et XIII.
(2) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol Ch.*, t. XIII, p. 270, 1889.
(3) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXXIV, p. 576, 1884.
(4) Hofmeister, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XXV, p. 240, 1889.

Réactions communes aux hydrocarbonés contenus dans l'urine normale

Ces réactions se divisent en trois groupes : — 1° Réaction du furfurol; — 2° réaction du chlorure de benzoyle en milieu alcalin; — 3° enfin action réductrice de l'urine.

1° Réaction du furfurol. — Cette réaction est basée sur la décomposition de tous les hydrocarbonés au contact de l'acide sulfurique concentré et chaud, avec production de furfurol (Guyard) (1) que l'on décèle à l'aide, soit de la xylidine (Schiff) (2), soit du thymol ou du naphtol-α (Molisch) (3).

a) Réaction de la xylidine. — Une bandelette de papier à filtre blanc trempée dans un mélange de volumes égaux de xylidine et d'acide acétique glacial additionné d'un peu d'alcool, puis bien desséchée et exposée aux vapeurs de furfurol, se colore en rouge; la réaction réussit encore avec les vapeurs qui se dégagent d'une goutte d'une solution à 0,2 p. 100 de glucose chauffée avec 1 centimètre cube d'acide sulfurique, et se montre souvent d'une exquise sensibilité pour l'urine normale (Udranszky).

b) Réaction du thymol. — Le mélange de 1/2 à 1 centimètre cube de solution sucrée et de deux gouttes d'une solution à 15 ou 20 p. 100 de thymol dans l'alcool prend, par l'addition de 1 à 2 volumes d'acide sulfurique concentré, une coloration cinabre, rubis ou rouge carmin. Le liquide étendu d'eau reste coloré en rouge et abandonne, après quelque temps, des flocons rouges d'une matière soluble dans l'alcool, l'éther et les lessives alcalines, avec une coloration jaunâtre que l'ammoniaque rend franchement jaune. On peut ainsi déceler jusqu'à 0^{gr},000.01 p. 100 de sucre en solution. La réaction s'applique également bien aux hydrocarbonés et aux glucosides.

c) *Réaction du naphtol-α.* — En opérant comme pour le thymol, avec une solution alcoolique de naphtol-α à 15 ou 20 p. 100, on obtient un mélange de couleur violet foncé un peu pourpre. L'addition d'eau provoque la formation d'un précipité bleu violet ou bleu sombre, soluble en jaune dans l'alcool et l'éther, en jaune d'or dans les lessives alcalines; l'ammoniaque le réunit en gouttelettes jaune brun. La réaction de coloration réussit encore avec une solution de sucre à 0,000.01 p. 100, mais l'addition d'eau ne détermine plus la formation du précipité au-dessous de 0,1 p. 100 de sucre. Cette réaction décèle aussi bien les sucres et les glucosides que la cellulose, les gommes, la lichénine, la dextrine, l'inuline, le glycogène.

Le mélange sulfurique concentré, coloré en violet bleu, présente, au spectroscope, deux bandes d'absorption, l'une entre D et E, l'autre allant de F jusqu'à l'extrémité du violet (Udranszky) (4).

(1) Guyard, *Bull. d. la Soc. chim.* (2), t. XLI, p. 289, 1884.
(2) Schiff, *Ber. d. ch. Ges.*, t. XX, p. 540, 1888.
(3) Molisch, *Monatsh. f. Ch.*, t. VII, p. 198, 1886, et *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1888, p. 34 et 49.
(4) Udranszky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 364, 1888.

On ne connaît pas le résultat de la réaction du furfurol sur la gomme animale ; pour l'acide glycuronique, il serait positif, d'après Udranszky, négatif au contraire, suivant Molisch.

2° **Réaction du chlorure de benzoyle.** — Baumann (1) a montré que, si l'on traite l'urine par le chlorure de benzoyle, puis par une solution de soude pour le décomposer, on obtient un précipité formé par les combinaisons benzoylées de diverses substances, parmi lesquelles Wedensky (2) a constaté la présence constante de la gomme animale et d'un corps très ressemblant à la glucose.

Ce précipité forme une poudre non nettement cristallisée, jaunâtre, ramollie à 40°, fusible à 60°, qui réduit la liqueur cupro-potassique et se décompose, au contact de l'acide sulfurique dilué, en acide benzoïque et en une substance soluble qui réduit les oxydes cuivrique et bismuthique en milieu alcalin et peut régénérer la combinaison benzoïque dont elle provient (Wedensky).

100 centimètres cubes d'urine fournissent de 0gr,138 à 1gr,309 d'éther benzoïque, proportion essentiellement variable suivant les individus, le moment de la journée et diverses circonstances (Wedensky).

La réaction est assez sensible pour que l'on obtienne encore un précipité floconneux très net avec une solution de 1 ou 2 milligrammes de glucose dans 100 centimètres cubes d'eau que l'on additionne de 2 centimètres cubes de chlorure de benzoyle et de la quantité suffisante de soude.

3° **Action réductrice de l'urine normale.** — L'urine normale possède souvent (quinze fois sur soixante urines d'après Worm-Müller (3), quatorze fois sur cent d'après Nylander) (4) un pouvoir réducteur manifeste, bien qu'extrêmement faible, aussi bien pour les solutions alcalines d'oxyde cuivrique ou mercurique que pour l'acide orthonitrophénylpropiolique qu'elle transforme en indigo bleu en présence des alcalis (5) ; nous verrons plus tard que, par suite de son peu d'intensité, cette action réductrice ne gêne en rien la recherche et la détermination quantitative du sucre dans le diabète, ainsi qu'on pourrait s'y attendre.

La réduction de la liqueur de Barreswill par l'urine normale varie proportionnellement à la densité du liquide, et correspond à celle d'une solution de glucose de 0,15 à 0,40 p. 100 (Flückiger, Munk, Salkowski), de 1gr,50 à 1gr,75 seulement, pour les vingt-quatre heures, suivant Stillingfleet Johnson (6) ; elle diminue de 1/3 par l'évaporation de l'urine à 60°, des 5/6 par l'évaporation à 100°. Les éléments réducteurs de l'urine sont solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther, précipités plus ou moins complètement par la baryte, l'acétate et le sous-acétate de plomb, l'acide phosphotungstique (Flückiger) (7).

(1) Baumann, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. XIX, p. 3220, 1888.
(2) Wedensky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 122, 1888.
(3) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXVII, p. 110, 1882.
(4) Nylander, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 181, 1883-1884.
(5) La production d'indigo bleu par l'urine, aux dépens de l'acide orthonitrophénylpropiolique, a été étudiée par Heckenhain (Über das Vorkommen reducirender Substanzen im Harn, Diss. Erlangen, 1887) qui a montré qu'elle est indépendante de la présence des éléments azotés de l'urine, acide urique et créatinine, sans influence sur le réactif.
(6) Flückiger, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 333, 1885.
(7) Stillingfleet Johnson, *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 68, 1890.

Outre les hydrocarbonés, l'urine contient des principes azotés auxquels revient une part de son action réductrice ; ce sont l'acide urique et la créatinine, auxquels Salkowski attribue de 1/6 à 1/5 de cette action, tandis que Worm-Müller (1) en donne 1/4 à l'acide urique et seulement une partie insignifiante à la créatinine, et que Stillingfleet Johnson en attribue les 3/4 à la créatine et 1/4 seulement à l'acide urique, c'est-à-dire n'admet pas la présence de la glucose. Cependant Worm-Müller a montré que la levure de bière fait disparaître, dans l'urine normale, une proportion de substance réductrice correspondant à 0,01-0,02 p. 100, rarement 0,05 p. 100 de sucre, sans faire tomber complètement l'action réductrice du liquide fermenté. D'après Flückiger (2), la majeure partie de l'action réductrice de l'urine, abstraction faite de la part revenant à l'acide urique et à la créatinine, paraît devoir être attribuée à une combinaison conjuguée et azotée de l'acide glycuronique analogue à celle que Schmiedeberg (3) a pu en retirer ; mais cette combinaison possède-t-elle seulement une action sur la liqueur de Barreswill ? en tout cas, l'acide phénylglycuronique pur, préparé par Külz (4), en est dépourvu.

GLUCOSE

$$C^6H^{12}O^6 = \begin{array}{l} CHO \\ | \\ (CH.OH)^4 \\ | \\ CH^2.OH \end{array}$$

C'est à Brücke que l'on doit les premières recherches sur la présence de la glucose dans l'urine de l'homme sain soumis à un régime mixte. Plus tard Bence-Jones et Kühne, se rangeant à l'avis de Brücke, admirent que, dans les conditions ordinaires de l'existence, l'urine normale contient des traces de sucre, opinion d'ailleurs contestée par d'autres physiologistes et en particulier par Seegen, qui déclarèrent absolument insuffisantes les preuves expérimentales données par Brücke.

Aujourd'hui la question semble devoir être résolue par l'affirmative, et l'on peut admettre, avec Pavy et Abeles, que l'urine normale de l'homme contient toujours des traces de glucose estimées à 0,005 p. 100 par le premier, à 0,02 p. 100 par Abeles. Ces chiffres sont trop faibles, d'après les résultats de Quinquaud (5) qui a déterminé le pouvoir réducteur de l'urine avant et après fermentation avec la levure de bière, et trouvé ainsi que la quantité de glucose physiologique excrétée par jour, chez l'homme sain, oscille entre $0^{gr},38$ et $0^{gr},62$. Seegen lui-même n'a plus contesté la possibilité de la présence du sucre dans l'urine, d'autant plus que les faits physiologiques l'expliquent parfaitement ; outre que le sang, d'où proviennent les principes de l'urine, contient normale-

(1) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXXIII, p. 211, 1884.
(2) Flückiger, *loc. cit.*
(3) Schmiedeberg, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XIV, p. 307, 1881.
(4) Külz, *Pflüger's Archiv*, t. XXX, p. 485, 1883.
(5) Quinquaud, *C. R. Soc. de biol.*, t. XLI, p. 349, 1890.

ment et constamment de la glucose, on sait que l'injection directe de glucose dans le sang comme l'ingestion d'une proportion notable soit de glucose (Vogel) (1) soit de toute substance transformée par la digestion en glucose, l'amidon par exemple (Hofmeister, 1890) (2) détermine l'apparition consécutive, mais passagère, d'une certaine quantité de sucre dans l'urine (3) (GLUCOSURIE ALIMENTAIRE).

Mais, pour démontrer d'une manière irréfutable la présence de la glucose à l'état de traces dans l'urine physiologique, les réactions qualitatives et, en particulier, les phénomènes de réduction qu'elle provoque sont absolument insuffisants ; de toute façon, l'on doit procéder à l'extraction préalable du sucre de l'urine et caractériser le produit de l'opération, aussi longue que délicate. Nous verrons bientôt les procédés analytiques que l'on peut utiliser dans ce but.

A l'*état pathologique*, la quantité de sucre peut augmenter considérablement dans l'urine et constituer soit la glucosurie passagère, soit le diabète sucré persistant; le type d'élément sucré que contient alors l'urine est la glucose dont la quantité, très variable suivant les cas, peut atteindre et même dépasser les chiffres de 300 à 800 grammes dans les vingt-quatre heures; dans les cas très graves, l'élimination du sucre ne subit que des variations insignifiantes ou de peu d'importance dans une même journée, tandis que, dans les cas légers, elle éprouve une augmentation manifeste et momentanée après les principaux repas, ainsi qu'après l'ingestion d'hydrocarbonés.

La GLUCOSURIE PASSAGÈRE se produit dans des conditions très diverses, dont la plupart sont de nature expérimentale ; ainsi, après la piqûre du plancher du quatrième ventricule (Cl. Bernard), l'extirpation ou la dégénérescence provoquée du plexus solaire (Lustig) (4), dans la sciatique, dans les empoisonnements par l'oxyde de carbone, le nitrite d'amyle et le curare, après ingestion de phloridzine, de vératrine (Araki), dans le choléra, après l'injection d'une grande quantité d'eau un peu salée ou d'une solution sucrée dans le sang. Lépine attribue la glucosurie passagère provoquée par la phloridzine comme par la vératrine, chez les grenouilles (Araki), à une exagération de l'action saccharifiante du sang dont on peut trouver alors le ferment diastasique en excès dans l'urine (5).

Propriétés de la glucose. — Nous ne passerons en revue que celles, des propriétés de la glucose, qui nous intéressent soit au point de vue de son extraction de l'urine, soit à celui de sa caractérisation.

(1) Vogel (*Virchow's Pathol.*, t. VI, 2, p. 490) a observé la présence du sucre en quantité notable dans l'urine des trois premières heures, après l'ingestion de 100 grammes de sucre ou plus, en solution, par l'homme sain. Cependant Worm-Müller et Hofmeister ont constaté que, dans les conditions normales, des quantités de 200 grammes de glucose sont complètement assimilées (cités par Kraus et Ludwig, *Wien. klin. Woch.*, 1891, n° 46).

(2) Hofmeister, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, t. XXVI, p. 355, 1890.

(3) Kratschmer (*Centr. bl. f. d. med. Wissensch.*, 1886, p. 257) a observé, après l'ingestion de grandes quantités de bière, l'excrétion d'une urine peu colorée, de faible densité (1005 à 1008) et contenant du sucre; mais cette glucosurie passagère, d'origine alimentaire, ne s'observe pas chez tout le monde. Helfreich (Dissert. Würzbourg) a démontré que, si le régime exclusivement végétal fait apparaître le sucre dans l'urine, il n'en est jamais ainsi avec la diète carnée.

(4) Lustig, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1892, n° 31.

(5) Lépine, *C. R. Soc. Biol.*, t. XLIV, p. 544, 1892.

La glucose est très soluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'alcool froid, plus soluble à chaud ainsi que dans l'alcool méthylique, insoluble dans l'éther; elle cristallise à l'état anhydre de ses solutions alcooliques, avec 1 aq de ses solutions aqueuses.

La glucose forme un certain nombre de combinaisons très intéressantes, parmi lesquelles nous citerons celles qu'elle donne avec le chlorure de sodium, les alcalis, l'oxyde de plomb, l'hydrate cuivrique, l'acide benzoïque et la phénylhydrazine.

1° *Glucose et chlorure de sodium* $(C^6H^{12}O^6)^2NaCl,H^2O$, cristallise de l'urine diabétique concentrée par évaporation, ou des mélanges de solutions de sel et de glucose, et se dissout dans l'alcool méthylique.

2° *Glucosate de potassium* $C^6H^{11}O^6K$, précipité amorphe, obtenu en mélangeant une solution alcoolique de potasse à une solution de glucose dans l'alcool fort, très soluble dans l'eau ; la solution aqueuse jaunit à la lumière.

3° *Glucosate de plomb*, complètement insoluble quand il est préparé par l'action successive de l'acétate de plomb et de l'ammoniaque sur une solution de glucose.

4° *Glucose et hydrate cuivrique* $C^6H^{12}O^6,5CuO^2H^2$, précipité bleu complètement insoluble, obtenu par le mélange de solutions aqueuses de glucose, sulfate de cuivre et soude dans la proportion de 1 molécule de glucose, 5 d'hydrate cuivrique et 4 d'hydrate alcalin (Salkowski, Worm-Müller et Hagen), d'après la formule :

$$\underset{\text{Glucose.}}{C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Sulf. de cuiv.}}{5CuSO^4} + \underset{\text{Soude.}}{10NaHO} = C^6H^{12}O^6.5CuO^2H^2 + \underset{\text{Sulf. de sodium.}}{5SO^4Na^2}.$$

Pour que la précipitation soit complète, il faut un léger excès de soude, parce que 1 mol. SO^4Cu n'est pas complètement décomposée, à froid, par 2NaHO, et, en second lieu, que le mélange total contienne seulement de 0,5 à 1 p. 100 de glucose (Salkowsky) (1).

Le précipité est soluble en bleu dans la potasse ou la soude.

5° *Benzoylglucose*, combinaison insoluble dans les alcalis, obtenue en traitant une solution aqueuse de glucose par le chlorure de benzoyle, puis par un excès de soude (Baumann) (2).

En employant les proportions de 1 molécule de glucose (5 grammes), 9 de chlorure de benzoyle (30cc) et 18 mol. de NaHO (210cc de solution à 10 p. 100), et ajoutant d'un seul coup le chlorure au mélange alcalin, l'auteur obtient un précipité de TÉTRABENZOYLGLUCOSE, blanc, mal cristallisé, fusible à 60-64°, soluble dans l'alcool, l'éther et la benzine, tandis que le chlorure ajouté par fractions successives donne une combinaison liquide ou demi-fluide qui paraît être la *dibenzoylglucose*.

Les combinaisons polybenzoylées sont lentement décomposées, à chaud, par les acides et les alcalis, plus facilement cependant par les acides, avec mise en liberté d'acide benzoïque et d'un corps réducteur résultant de la décomposition

(1) Salkowski, *Pflüger's Archiv*, t. VI, p. 220, 1872, et *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 79, 1879.
(2) Baumann, *Ber. d. ch. Gesells.*, t. XIX, p. 3218, 1886.

du sucre par l'acide ; elles ne réduisent pas la solution cupro-potassique, ce que font les glucoses mono- ou dibenzoylées (Wedensky) (1).

6° *Glucose et phénylhydrazine.* — La glucose s'unit, à froid, à la phénylhydrazine, en présence de l'acétate de sodium, en donnant de la *glucose-phénylhydrazine* soluble et incolore :

$$\underset{\text{Glucose.}}{C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Phénylhydrazine.}}{C^6H^5.Az^2H^3} = \underset{\text{Glucosephénylhydrazine.}}{C^6H^{12}O^5.Az^2H.C^6H^5} + H^2O$$

laquelle fixe une nouvelle molécule de phénylhydrazine, à la température de 100°, et se transforme en *phénylglycosazone* $C^{18}H^{22}Az^6O^4$:

$$C^6H^{12}O^5.Az^2H.C^6H^5 + C^6H^5.Az^2O^3 = \underset{\text{Phénylglycosazone.}}{C^6H^{10}O^4(Az^2H.C^6H^5)^2} + H^2 + H^2O.$$

tandis que l'hydrogène mis en liberté transforme une troisième molécule de phénylhydrazine en aniline et ammoniaque (Fischer) (2).

$$C^6H^5.Az^2H^3 + H^2 = \underset{\text{Aniline.}}{C^6H^5.AzH^2} + AzH^3$$

La phénylglycosazone cristallise en aiguilles jaunes, groupées en houppes, fusibles à 204-205°, presque insolubles dans l'eau et l'alcool absolu bouillant, plus solubles dans l'alcool bouillant marquant 60°, et reprécipitées à l'état cristallin par addition d'eau. Mise en suspension dans l'eau, elle réduit la solution cupro-potassique avec une activité égale à la somme de celle de ses éléments constituants, glucose et phénylhydrazine. La solution dans l'acide acétique est lévogyre.

Bien que la précipitation du sucre ne soit pas complète, la réaction cristalline se produit encore avec une solution de 0gr,1 de glucose dans 50 centimètres cubes d'eau.

La glucose éprouve, sous l'influence de divers réactifs, des décompositions fort intéressantes au point de vue analytique.

1° **Action des lessives alcalines.** — Le mélange de solution aqueuse de glucose et de potasse ou de soude caustique se colore lentement en jaune, puis en brun à la température ordinaire ; la coloration est très rapide à chaud, et son intensité est fonction des quantités de sucre et d'alcali contenues dans le mélange (réaction de Moore-Heller).

Dans cette réaction, la glucose est décomposée par les alcalis, au contact de l'oxygène de l'air, en divers produits parmi lesquels on trouve de la pyrocatéchine, de l'acide formique et surtout de l'acide lactique (Hoppe-Seyler) en lequel 41 p. 100 de sucre se transformeraient intégralement (Nencki et Sieber), ainsi que de l'acétone (Rochleder et Kawalier).

(1) Wedensky, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 126, 1888.
(2) Fischer, *Ber. d. chem. Gesellsch*, t. XVII, p. 579, 1884 ; t. XX, p. 821 et 2568, 1887.

2° **Action des oxydants en milieu alcalin.** — Il existe toute une série de réactions dans lesquelles la glucose en solution alcaline agit comme réducteur à l'égard soit d'oxydes métalliques (oxydes d'argent, d'or, de mercure, de cuivre, de fer), soit d'acides organiques (acides picrique, indigosulfurique, orthonitrophénylpropiolique), soit enfin de certains sels (ferricyanure de potassium).

a) *Réduction de l'hydrate cuivrique.* — Quand on chauffe une solution potassique ou sodique de la combinaison glucose + hydrate cuivrique $C^6H^{12}O^6,5CuO^2H^2$, on voit apparaître un précipité d'abord jaune, puis rouge, d'oxydule de cuivre hydraté, puis anhydre (Becquerel, Trommer). Théoriquement, la molécule de glucose réduit 5 molécules d'hydrate cuivrique ; dans la pratique, pour assurer l'oxydation complète de cette molécule, il faut employer 5,26 molécules d'hydrate cuivrique ; ce dernier chiffre se rapproche d'autant plus du chiffre théorique 5 que la solution cuivrique est plus diluée (Soxhlet) (1).

Ainsi, le coefficient 5,26 s'applique à la composition de la liqueur de Fehling, solution sodique de sel de Seignette et de sulfate de cuivre à 34gr,64 de $SO^4Cu.5aq$ au litre, et dans laquelle les proportions des divers éléments doivent être les uivantes :

	Nombre de molécules.	Poids correspondants.	Rapports.
Sulfate de cuivre à 5 aq.	1	249	100
Sel de Seignette à 4 aq.	2	282	226,5
Soude NaHO.	4	40	64,26

tandis que, pour une solution cuivrique 5 fois plus étendue, le coefficient devient 5,055.

Pour maintenir en solution aqueuse l'hydrate cuivrique obtenu par la réaction de la soude sur la solution de sulfate de cuivre, on emploie des corps inertes à l'égard de cet oxyde, tels que un tartrate alcalin (Fehling) ou la glycérine (Kletzinski, Löwe), etc., et l'on obtient la réaction de la manière suivante : on alcalinise par la soude ou la potasse une solution aqueuse de sel de Seignette, et on y verse goutte à goutte, en agitant, du sulfate de cuivre jusqu'à coloration bleu foncé. Le liquide chauffé ne doit pas laisser précipiter d'oxyde de cuivre noir s'il renferme assez de tartrate, ni se réduire spontanément en oxydule rouge en l'absence de glucose. La réduction par celle-ci est extrêmement sensible et donne encore un précipité net (par le tassement) d'oxyde cuivreux rouge avec $\frac{1}{100.000}$ et même $\frac{1}{1.000.000}$ de sucre (Trommer) (2) ; Worm-Müller et Hagen ont décelé, au moyen de la liqueur de Fehling, 8 milligrammes de glucose dans 1 centimètre cube de solution à l'ébullition, et même 3 milligrammes dans 5 centimètres cubes à la température ordinaire.

La température à laquelle s'opère la réduction dépend de la quantité de soude que contient le mélange ; avec les proportions de 1 molécule de sucre, 5 d'hydrate cuivrique et 1 de soude NaHO, il faut chauffer une heure durant pour pré-

(1) Soxhlet, *Journ. f. prakt. Chem.* (2), t. XXI, p. 254.
(2) Trommer, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. XXXIX, p. 360, 1841.

cipiter tout l'oxyde cuivreux, tandis que, avec 2 molécules de soude, la réaction est complète en quelques minutes, et que, avec une plus forte proportion d'alcali, elle se produit au-dessous de la température de l'ébullition et même déjà à la température ordinaire (Worm-Müller et Hagen) (1).

L'hydrate cuivrique est réduit non seulement par la glucose, mais aussi par des principes normaux ou pathologiques de l'urine, tels que l'acide urique, la créatinine, l'allantoïne, la mucine, l'acide glycuronique, la pyrocatéchine et l'hydroquinone, l'acide uroleucique, l'urobiline et peut-être l'indican, les pigments biliaires, etc., ainsi que par des matières excrétées par les urines après l'ingestion et l'absorption d'acide benzoïque, salicylique, oxalique, de glycérine, d'essence de térébenthine (Vetlesen), de copahu (Quincke), et dans les empoisonnements par la soude caustique, l'acide sulfurique, l'arsenic (Von Jaksch) (2); il est vrai que tous ces corps n'ont qu'une action réductrice beaucoup plus faible que celle de la glucose, et leur minime proportion dans l'urine vient encore diminuer considérablement, sinon annuler leur influence. Puis, les deux plus importants, l'acide urique et la créatinine, restent sans action sur la solution cupro-alcaline à la température de 60°, à laquelle la glucose garde son activité (Worm-Müller) (3).

b) *Réduction de l'acétate de cuivre.* — La glucose réduit à l'ébullition une solution diluée d'acétate cuivrique (0,5 à 4 p. 100) additionnée de 1 p. 100 d'acide acétique, tandis que la lactose est sans action (Barfoed) (4). Comme dans le cas précédent, le réactif peut être encore influencé par des principes urinaires autres que le sucre (Worm-Müller).

c) *Réduction de l'oxyde de bismuth.* — Un mélange de volumes égaux de solution sucrée et de carbonate de soude à 25 p. 100 additionné d'un peu de sous-nitrate de bismuth donne, à l'ébullition, un précipité noir de bismuth métallique (Bœttger) (5).

d) *Réduction de l'oxyde mercurique.* — La glucose réduit, à l'ébullition, à l'état de mercure métallique noir, les solutions alcalines de cyanure de mercure (Knapp) ou d'iodure mercurico-potassique (Sachsse). L'acide urique est sans action, mais l'urine renferme d'autres principes, en particulier la créatinine, qui ne sont pas sans influence sur le réactif mercurique.

e) *Réduction de l'acide indigo-sulfurique.* — La solution bleue d'acide indigo-sulfurique, sursaturée par le carbonate de sodium et bouillie au contact de la glucose, passe par les teintes successives vert, pourpre, rouge et enfin jaune, par suite de la transformation de l'indigo bleu en indigo blanc (Mulder) (6).

f) *Réduction de l'acide orthonitrophénylpropiolique.* — La glucose réduit encore, à chaud, la solution alcaline et incolore d'acide orthonitrophénylpropiolique, et donne d'abord de l'indigo bleu, puis ensuite de l'indigo blanc (Baeyer) (7); cette réaction appartient aussi aux combinaisons indoxyliques.

(1) Worm-Müller et Hagen, *Pflüger's Archiv*, t. XXII, p. 349, 1880.
(2) Von Jaksch, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XI, p. 22, 1886.
(3) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXVII, p. 47, 63, 81, 1882.
(4) Barfoed, *Zeitsch. f. anal. Ch.*, t. XII, p. 27, 1872.
(5) Bœttger, *Chem. Centralbl.*, 1857, p. 704.
(6) Mulder, *Arch. f. d. holländ Beiträge*, t. II, p. 44, 1861 ; t. III, p. 186, 1862.
(7) Baeyer, *Ber. d. ch., Gesellsch.*, t. XIII, p. 2260, 1880.

3° **Réaction de l'acide diazobenzolsulfonique.** — L'addition d'acide diazobenzolsulfonique à une solution alcalinisée de sucre produit, au bout de dix à quinze minutes, une coloration rouge qui passe ensuite peu à peu au violet (Penzoldt et Fischer) (1). Après une dilution convenable, le liquide coloré présente au spectroscope une bande d'absorption entre D et F, et une seconde en G; la coloration disparaît par le repos prolongé ainsi que par la neutralisation exacte du liquide, un excès d'acide minéral faisant réapparaître une nouvelle coloration rouge avec bande plus écartée à droite de D (Petri) (2). Aucun élément de l'urine, sauf la lactose, l'acétone et la pyrocatéchine, n'est influencé par le réactif (Penzoldt).

Extraction de la glucose de l'urine. — Nous pouvons maintenant aborder la démonstration de la présence de traces de glucose dans l'urine normale, présence que peut seule prouver l'extraction en nature de ce principe et sa caractérisation ultérieure; on a vu, ailleurs (3), l'un des procédés que l'on peut employer pour extraire le sucre de l'urine diabétique.

C'est à Brücke (1858) que l'on doit les premiers essais dans cette direction; il précipitait de l'urine, au moyen de l'acétate de plomb et de l'ammoniaque, une substance fermentescible et réduisant les solutions alcalines des oxydes métalliques. Bence Jones (1862) montra que ce corps était dextrogyre. Mais il faut arriver jusqu'en 1879, pour voir Abeles (4) réussir à isoler la glucose en nature en opérant sur un volume considérable d'urine normale; il substitue le chlorure à l'acétate de plomb pour précipiter un corps dont la fermentation au contact de la levure de bière donne de l'alcool et de l'acide carbonique; dans une première expérience, la substance extraite de 25 litres d'urines lui donne, outre l'alcool, 0gr,103 d'acide carbonique, ce qui correspond à 0gr,2 de sucre; une autre fois, le produit final représente, par la polarisation, 0gr,5 de sucre p. 100 de sa solution, 0gr,45 par les liqueurs titrées. Enfin, de 300 litres d'urine, il arrive à extraire à l'état de glucosate de potassium une quantité de 3 grammes de glucose (déterminée par le polarimètre).

Schilder (5) a complété ces recherches en préparant la combinaison avec la phénylhydrazine de la substance précipitée de l'urine par l'acétate de plomb ammoniacal; en opérant seulement sur 200 à 500 centimètres cubes d'urine de treize jeunes gens et d'un chien, il a obtenu constamment des cristaux très nets de glycosazone.

Enfin, Wedenski (6) a retiré de l'urine normale, sous forme de combinaison benzoylée, un corps présentant toutes les propriétés de la glucose.

Le résumé historique qui précède montre, par les difficultés que rencontre la démonstration de la présence de traces de glucose dans l'urine normale, que la

(1) Penzoldt et Fischer, *Ber. d. ch. Gesellsch.*, t. XVI, p. 657, 1883.
(2) Petri, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 293.
(3) Voir Encyclopédie de Frémy, Ch. physiolog., 1re partie, anal. des liq. et des tissus de l'organisme, 1888, p. 98.
(4) Abeles, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1879, p. 33, 209, 385.
(5) Schilder, *Wiener med. Blätter*, 1886, p. 384.
(6) Wedenski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 122, 1889,

recherche de cet élément, dans les cas pathologiques, ne peut être sérieusement entravée par ces traces de matière sucrée dont l'action réductrice, dans les conditions habituelles de recherche, peut être considérée comme nulle.

Aujourd'hui, les méthodes sont nombreuses et très sensibles que l'on peut employer pour extraire de l'urine et caractériser de très petites quantités de glucose; on peut mettre à profit la production de glucosate de potassium, de glucosate de plomb, de la combinaison glucose-hydrate cuivrique, de glucose benzoylée; enfin, on peut l'obtenir sous forme de phénylglucosazone; nous ne décrirons que le procédé de précipitation sous forme de *combinaison cuivrique.*

On additionne 20 centimètres cubes d'urine de 10cc,16 de sulfate de cuivre à 99gr,52 de sel cristallisé au litre, puis de 17cc,6 de soude normale, laisse en contact vingt à vingt-cinq minutes, étend de 100 centimètres cubes d'eau et filtre; le filtre, égoutté et exprimé entre des doubles de papier, est arrosé avec 50 centimètres cubes d'acide chlorhydrique dilué (1 de HCl de D = 1,12 pour 10 d'eau); la solution acide, précipitée par un courant d'hydrogène sulfuré, perd son cuivre que l'on sépare à l'état de sulfure par le filtre; le liquide filtré, neutralisé par le carbonate de soude, évaporé et réduit à 20 centimètres cubes, donne les réactions très nettes de la glucose qu'il peut contenir; par ce procédé, Salkowski (1) déclare que l'on peut reconnaître facilement la présence de 0gr,5 de glucose pour 100 centimètres cubes d'urine, limite que Einhorn (2) recule jusqu'à 0,05 p. 100.

En opérant sur un volume plus considérable d'urine, on peut obtenir la glucose cristallisée en complétant le procédé de Salkowski par celui de Leconte (3); la solution sulfhydrique est neutralisée par le carbonate de potassium, concentrée par évaporation, traitée par un excès d'acide tartrique qui précipite la potasse à l'état de crème de tartre, neutralisée par digestion à froid sur du carbonate de chaux, filtrée et enfin évaporée; le résidu repris par l'alcool, est mis en cristallisation.

Réactions caractéristiques de la glucose. — 1° Coloration jaune ou brune par ébullition avec les alcalis (réaction de Moore-Heller, p. 963);— 2° réduction, à chaud, des solutions cupro-potassiques (réaction de Trommer, p. 964); — 3° réduction, à chaud et en présence des alcalis, du sous-nitrate de bismuth (R. de Bœttger, p. 965), du cyanure de mercure (R. de Knapp), de l'iodure mercurico-potassique (R. de Sachsse), de l'acide sulfo-indigotique (R. de Mulder, p. 965), de l'acide orthonitrophénylpropiolique (R. de Baeyer, p. 965); — 4° coloration de l'acide diazobenzolsulfonique (R. de Penzold, p. 966); — 5° production de phénylglycosazone : on chauffe trente minutes, au bain-marie, un mélange de 50 centimètres cubes d'urine et de solutions aqueuses de 0,5 à 1 gramme de chlorhydrate de phénylhydrazine et 1 gramme à 2 grammes d'acétate de soude; après refroidissement, la phénylglycosazone cristallise en une masse amorphe qu'on recueille sur filtre, et lave à l'alcool bouillant marquant 60° qui dissout la combinaison: la solution,

(1) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. III, p. 96, 1879.
(2) Einhorn, *Virchov's Archiv*, t. CII, p. 284, 1885.
(3) Leconte, *Journ. de la physiol.*, t. II, p. 599, 1857.

additionnée d'eau et chauffée pour chasser l'alcool, abandonne les aiguilles jaunes de phénylglycosazone caractéristique. La réaction, non gênée par de petites quantités d'albumine, permet de reconnaître jusqu'à 0gr,01 de glucose dans un litre d'urine (Grocco); — 6° fermentation alcoolique au contact de la levure de bière.

La réaction de Trommer a été modifiée de la façon suivante, par Worm-Müller, pour augmenter sa sensibilité à l'égard de la glucose urinaire.

Réaction de Worm-Müller (1). — On emploie deux solutions : sulfate cuivrique à 2,5 p. 100, et mélange alcalin de sel de Seignette 10 p. 100, plus soude 4 p. 100 ou potasse caustique 5,6 p. 100. L'urine doit être limpide et exempte d'albumine. Dans deux tubes d'essais, on mesure d'une part 5 centimètres cubes d'urine, de l'autre 2cc,5 de solution tartrique alcaline et 1 centimètre cube de solution cuivrique. On porte simultanément les deux liquides à l'ébullition, laisse reposer de vingt à vingt-cinq secondes exactement et mélange le tout qu'on abandonne ensuite au repos. La température du mélange, d'environ 80 à 85°, descend bientôt à 60° et au dessous, de telle sorte qu'il en est comme s'il avait été chauffé à 65-70°, température à laquelle les substances réductrices de l'urine autres que la glucose sont sans action sur la liqueur cupro-potassique. Si, au bout de dix minutes au maximum, le liquide ne s'est pas troublé, on recommence l'essai avec 0cc,5 de solution cuivrique en plus, et cela jusqu'à ce que l'on en ait employé au maximum 4cc,5; le liquide vivement éclairé et examiné sur un fond sombre est troublé par un précipité d'oxydule cuivreux très ténu, en suspension dans toute la masse du liquide et de coloration vert jaunâtre sale, s'il renferme de la glucose. La réaction donne encore un résultat positif avec une urine qui contient seulement 0gr,025 de sucre p. 100. De quinze urines donnant la réaction de Worm-Müller sur soixante examinées par l'auteur, onze perdirent leur action réductrice après fermentation au contact de la levure.

De la glucose urinaire à l'état pathologique, glucosurie, diabète sucré

De la longue discussion qui précède, sur la présence des matières hydrocarbonées dans l'urine normale, on peut conclure que celle-ci ne renferme ou, plus exactement, ne peut contenir, quand elle en renferme, que des traces de matière sucrée décelable seulement par des procédés spéciaux très délicats tels que celui de Worm-Müller, et que l'apparition d'une quantité appréciable de glucose décèle ou un trouble momentané de l'organisme (glucosurie passagère) ou une affection grave et persistante (diabète sucré).

Cette proposition n'est pas applicable au fœtus. Cl. Bernard (2), puis Moriggia (3), ont démontré que, dans les derniers temps de la vie fœtale, chez l'homme aussi bien que chez les animaux, l'urine est franchement sucrée; le fœtus est alors

(1) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXVII, p. 112, 1882.
(2) Cl. Bernard, *Compt. Rend.*, t. XLVIII, 1859.
(3) Moriggia, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1875, p. 154.

véritablement diabétique; d'ailleurs, ses divers liquides et tissus contiennent du sucre qui provient du glycogène accumulé dans le placenta et les organes de l'embryon, avant la formation du foie. Il persiste pendant tout le restant de la vie utérine, mais disparaît très vite après la naissance, brûlé par la respiration et le fonctionnement des muscles.

On observe la GLUCOSURIE PASSAGÈRE dans un grand nombre de circonstances que l'on peut distribuer en trois groupes principaux qui constituent :

1° la *glucosurie d'origine nerveuse*, consécutive à certaines lésions anatomiques naturelles ou provoquées du système nerveux et surtout de la région de la moelle allongée, telles que commotions cérébrales, fractures du crâne et de la colonne vertébrale, méningite cérébro-spinale, sclérose cérébrale diffuse, tumeurs, piqûre du plancher du quatrième ventricule (Cl. Bernard), affections nerveuses d'origine centrale (tétanos) ou périphérique (lésions du sympathique, ischiose), attaques d'épilepsie, troubles psychiques divers, puis lésions qui paraissent provoquer la glucosurie par action reflexe, par exemple affections des organes génitaux dans les deux sexes, blessures abdominales avec lésion traumatique du sympathique péritonéal, enfin, affections du sympathique aboutissant à la dégénérescence des organes qu'il innerve.

La glucoserie symptomatique de la lésion nerveuse disparaît si la lésion est guérissable, persiste jusqu'à la mort au cas contraire.

2° La *glucosuric par troubles digestifs* ou *insuffisance assimilatrice des cellules hépatiques*, catarrhe stomacal, congestion du foie d'origine alcoolique, cirrhose du foie (Colrat) (1), thrombose de la veine porte, affections du pancréas, ligature inférieure de l'artère mésaraïque supérieure (Kolisch, 1872), maladie de Basedow (Chvostek, 1892).

Cette glucoserie, toujours consécutive à une ingestion d'hydrocarbonés ou de sucre, est en définitive physiologique, et se manifeste également chez l'homme sain après l'absorption d'un excès de sucre (au-delà de 100 grammes de glucose; 300 grammes au moins chez l'homme, suivant Maginelle) (2). On peut faire rentrer dans ce groupe la glucosurie provoquée par le régime lacté longtemps continué chez les albuminuriques et les scarlatineux, encore consécutive à une surcharge alimentaire en hydrocarbonés (lactose), et celle que l'on observe chez les nourrissons anciens atteints de troubles de la digestion de nature diverse (Grosz).

3° La *glucosurie par intoxication*, provoquée par toute une série de principes chimiques qui paralysent les nerfs vaso-moteurs du foie, tels que : oxyde de carbone, chlorure de carbone, acides chlorhydrique et phosphorique, arsenic, sublimé corrosif, alcool, nitrite d'amyle, chloral, morphine, méthyldelphinine, vératrine, phloridzine, essence de térébenthine, injection sous-cutanée de nitrobenzine et de nitrotoluène, injections intraveineuses de solutions faibles de

(1) Colrat, *Lyon médical*, 1875.

(2) Maginelle, *Thèse de Lyon*, 1891. Linossier et Roque ont constaté l'existence de la glucosurie alimentaire chez 16 p. 100 des sujets bien portants auxquels ils faisaient ingérer seulement de 50 à 100 grammes de sucre, c'est-à-dire moins que la quantité employée pour rechercher ce symptôme à l'état pathologique (*Arch. de med. exp.* 1895, n° 2).

chlorure, carbonate, acétate, phosphate, benzoate, valérianate ou hyposulfite de soude, de gomme arabique, de glucose, qui provoquent sans doute un trouble de circulation dans le foie. Cette variété de glucosurie, ordinairement peu intense, est le plus souvent de très faible durée et disparaît en même temps que la cause provocatrice est éliminée et que le rétablissement de la circulation normale s'effectue. A l'inverse de la forme précédente, cette glucosurie ne se produit pas chez les animaux inanitiés et privés, par le jeûne prolongé ou de toute autre manière, des réserves glycogéniques du foie.

En mettant à part les cas de glucosurie qui rentrent dans le second groupe et que l'on rattache à une transformation insuffisante des matières sucrées en glycogène par les cellules du foie qui les laissent passer immédiatement dans la grande circulation, on ignore encore aujourd'hui les relations intimes qui existent entre la glucosurie et les diverses affections du premier groupe ainsi qu'avec l'action physiologique des substances énumérées dans le troisième groupe, relations qui constituent le rapport de cause à effet, que seul nous observons sans pouvoir en pénétrer l'essence.

La GLUCOSURIE PERSISTANTE, trouble de nutrition d'une gravité considérable qui constitue la maladie chronique à laquelle on réserve le nom de DIABÈTE SUCRÉ (1) a fait l'objet de recherches et de travaux extrêmement intéressants dont le nombre croît tous les jours et permet d'espérer, dans un avenir prochain, la découverte de la cause première d'une affection très répandue. Il ne peut être question ici de passer en revue tous les travaux auxquels on vient de faire allusion, mais simplement d'exposer, en un résumé très succinct, les recherches dont le résultat est capital au point de vue de la nature et de l'origine du diabète.

Le mot diabète ne désignait primitivement que des caractères accessoires de l'affection, c'est-à-dire l'augmentation corrélative et de la soif et du volume des urines; aussi a-t-on dû distinguer le diabète sucré du diabète insipide auxquels appartient en commun la polyurie; il est cependant des cas de diabète sucré où ce dernier caractère manque.

Caractères de l'urine du diabète sucré. — Généralement très abondante et pouvant atteindre jusqu'à 15 litres et plus en vingt-quatre heures, elle a une densité élevée, par suite de la présence du sucre (caractère distinctif de la polyurie simple), une odeur aromatique particulière et une réaction acide. Quelquefois, la polyurie fait défaut et la densité est faible, mais avec une teneur également faible en sucre. La proportion des divers éléments constituants de l'urine, matières azotées et sels, est, en général, plus ou moins considérablement augmentée, sauf pour l'acide urique. Fréquemment, la glucose est accompagnée d'albumine et, quelquefois, de corps gras. Dans les complications nerveuses de la fin du diabète

(1) Consulter à sujet : Cl. Bernard, *Leçons sur le diabète*, Paris, 1877.
Frerichs, *Uber den Diabetes*, Berlin, 1884.
Teschemacher, *Deutsch. med. Wochensch*, 1888, p. 11, *Etude sur le diabète intermittent.*
Lépine, *Revue de médecine*, 10 oct. 1894, *Etiologie et pathogénie du diabète sucré.*
Lancereaux, *Etiologie et pathogénie du diabète sucré*, Paris, 1895.

(coma, asthme diabétique), l'urine renferme de l'acétone et, souvent, à côté de cette acétone, ses générateurs les acides β-oxybutyrique et acétylacétique. Outre la glucose qui est l'élément sucré habituel, l'urine peut contenir d'autres variétés d'hydrocarbonés tels que : dextrine, glycogène, lévulose, maltose, pentose, et même de l'inosite.

Le diabète a été observé à tout âge de la vie, mais c'est généralement à l'âge mûr qu'il apparaît le plus souvent. Il peut être congénital, car il frappe plusieurs membres d'une même famille (Bouchard), et, dans certains cas, il paraît contagieux et transmissible de l'un des membres d'un couple à l'autre membre (Lecorché, Debove, Teissier, etc.).

Si nous recherchons l'origine du sucre non utilisé par le diabétique et éliminé par ses urines, nous le trouvons dans le foie et le système musculaire.

Sucre diabétique d'origine hépatique. — La découverte de la glycogénèse animale par Cl. Bernard a établi que le diabète n'est pas un simple désordre dans la fonction du rein, comme on l'a cru, à l'origine, ni le résultat d'un trouble dans les actes de la digestion (Tiedemann et Gmelin, Bouchardat), mais la conséquence d'une anomalie de la fonction glycogénique du foie, causée ou non par un trouble du système nerveux; Bernard est le premier qui ait fait la remarque que la glycémie, qui a pour conséquence la glucosurie, ne constitue pas la maladie. « La cause du diabète est plus profonde que les causes de la « glycémie, qui n'est que l'expression d'une tendance physiologique salutaire. « Le véritable élément étiologique du mal est la cause inconnue, pour le « moment, qui amène l'affaiblissement organique primitif. C'est à cette cause « qu'il faut s'adresser et non aux symptômes glycémiques et glycosuriques; cette « cause retentit sur le foie pour produire la glycémie... Pour pénétrer dans l'étude « de ces mécanismes complexes, il faudrait tout d'abord posséder quelques don- « nées sur l'anatomie pathologique du diabète » et, à ce sujet, l'illustre physiologiste exprime le doute que les autopsies des cas de diabète permanent et mortel puissent, de sitôt, fournir des éléments utilisables à la physiologie pathologique.

Nous devons admettre, aujourd'hui, que le sucre contenu en excès dans le sang des diabétiques provient surtout du glycogène du foie. A l'état normal, les matériaux alimentaires apportés aux cellules du foie par le sang de la veine porte déterminent l'accumulation du glycogène, qui est le résultat de l'activité spéciale de ces cellules et qui constitue une réserve d'hydrocarboné insoluble qui est dispensée ensuite méthodiquement pour assurer la richesse constante du sang en sucre, après que l'activité spéciale des éléments cellulaires du tissu hépatique lui a restitué la forme de glucose (Dastre) (1). La glycogénèse se produit peu aux dépens des aliments gras; les albuminoïdes donnent un meilleur résultat; mais les vrais générateurs du glycogène sont les hydrocarbonés assimilables, matières amylacées et sucres, auxquels on peut joindre la cellulose, la lichénine et la glycérine.

(1) Dastre n'a pas trouvé de ferment diastasique dans le foie et a montré que, dans le foie lavé et maintenu à basse température, il ne se forme plus de sucre, ce qui est contraire à l'hypothèse de l'existence d'un tel ferment que le froid ne paralyserait pas complètement (*Arch. de physiol.*, 1888, 1er sem., p. 69.)

La transformation des sucres contenus dans le sang de la veine porte en glycogène exige naturellement un temps matériel indispensable ; si ce temps nécessaire manque aux cellules de foie pour l'utilisation des générateurs du glycogène, ou s'il se produit, par la veine porte, un afflux surabondant de sucre, d'une façon générale s'il y a insuffisance des cellules du foie, une partie de la matière sucrée passe, non transformée, à travers le foie, jusque dans la circulation générale, et, en cas de non utilisation par les tissus, est excrétée par les reins.

Il en est de même si la cellule hépatique transforme trop facilement le glycogène accumulé en glucose, quelle qu'en soit d'ailleurs la cause première.

En effet, la proportion de sucre contenue dans le sang ne peut dépasser le chiffre de 4 p. 1.000 sans que le rein intervienne pour éliminer l'excès de sucre par les urines. Et, toutes les fois que, pour les causes indiquées précédemment, le foie déverse dans le sang une quantité de sucre supérieure aux besoins de la nutrition, le sucre en excès déborde pour ainsi dire, et passe par le rein.

Sucre diabétique d'origine musculaire. — Il n'y a pas que le sucre provenant du foie qui peut être cause de la glucosurie ; le système musculaire peut également contribuer à la production du diabète (Zimmer) (1). L'activité musculaire, par la production de chaleur et le travail mécanique qui en sont la conséquence, consomme continuellement du sucre, et cela en telle proportion que l'on constate une rapide disparition, non seulement de celui qui est amené au muscle par le sang et provient du foie, mais encore de celui qui résulte de l'hydratation, sur place, du *glycogène du muscle* (Nasse) (2).

On a démontré que le travail musculaire suffit à lui seul pour faire disparaître momentanément le diabète d'origine hépatique, à la condition que la quantité de glucose déversée par le foie dans le sang ne soit pas trop abondante pour que sa combustion soit assurée par le travail du muscle, et que l'aptitude au travail du système musculaire n'ait pas été atteinte, aptitude qui dépend de l'âge du sujet, de l'état de la nutrition du muscle, de l'état de son innervation, de la composition du sang qui l'irrigue.

On est donc en droit de conclure à une modification pathologique de la fonction régularisatrice du sucre dans le sang, fonction qui appartient au muscle, quand, par une activité plus grande du muscle, on n'obtient pas une diminution de la glucosurie dans un cas de diabète léger. Mais alors, on observe une facile et rapide destruction du glycogène spécial au tissu musculaire et une augmentation consécutive de la glycémie déjà excitante, c'est-à-dire *qu'un diabète d'origine musculaire se greffe sur le diabète hépatique.*

Zimmer a insisté sur l'action caractéristique des *troubles de nutrition du système musculaire* dans le diabète dont l'une des causes principales est, pour lui, l'état de marasme des muscles qui peut survenir dans la sénilité, à la suite de maladies graves aiguës ou chroniques (phtisie) ou d'hémorrhagies ; mais il ajoute que la dégénérescence graisseuse, les affections nerveuses, les troubles

(1) Zimmer, *Die Muskeln etc. bei Diab.* Carlsbad, 1880.
(2) Nasse, cité par Hermann, *Handb. d. Physiol.*, t. I, p. 1.

de digestion, l'alcoolisme peuvent, suivant les circonstances, agir simultanément sur les muscles et le foie qui concourront ensemble à la production de l'hyperglycémie.

La diète carnée fait disparaître plus ou moins complètement la glucosurie, dans le diabète d'origine hépatique pure, suivant les conditions particulières au malade, de telle sorte qu'il y a là un criterium qui permet de juger si une glycosurie provient non seulement du foie, mais en outre d'une modification pathologique du système musculaire, auquel cas la diminution ne se produit pas.

La possibilité d'une glucosurie qui prend sa source ailleurs que dans le foie, résulte encore de cette observation que, si la cirrhose du foie et l'ictère chronique par obstruction calculeuse des conduits biliaires sont souvent accompagnés de glucosurie, d'autres affections, qui lèsent encore davantage le tissu hépatique et provoquent par suite une incapacité fonctionnelle manifeste de son parenchyme, comme la dégénérescence graisseuse d'origine alcoolique ou consécutive à l'intoxication phosphorée, ne sont pas suivies de l'apparition du sucre dans les urines.

Le diabète d'origine musculaire peut prendre sa source non seulement dans le glycogène du muscle, mais encore très probablement *dans la matière albuminoïde même du tissu.* C'est le diabète *protoplasmique* d'Ebstein (1), qui persiste malgré l'élimination des hydrocarbonés de l'alimentation. Si l'on considère, d'une part, la présence de la glucose dans l'édifice si compliqué de la molécule d'albumine (Schutzemberger) (2), si, d'autre part, on admet, avec Pavy, Lépine et Métroz (3), la production du sucre aux dépens des matières albuminoïdes comme démontrée, on conçoit, comme le dit Lépine (4) « que la fragilité de la molécule d'albumine soit un élément possible du diabète sucré », particulièrement dans certaines formes graves accompagnées d'un état de consomption très prononcé.

Tels sont, parmi les éléments pathogéniques si nombreux du diabète sucré, ceux qui intéressent la chimie biologique; l'anatomie pathologique donnant raison à Cl. Bernard n'est venue que tardivement apporter quelque lumière au milieu de l'obscurité encore bien profonde qui entourait la pathogénie et l'étiologie de l'affection. Quelques auteurs avaient signalé l'atrophie du pancréas chez certains diabétiques, et Bouchardat avait cru à une relation entre la glande et l'apparition du sucre dans les urines, mais sans retenir de ce côté l'attention des cliniciens, lorsque Lancereaux, en 1877, publia deux observations de diabète aigu grave dans lesquelles l'autopsie révéla une atrophie de la glande pancréatique, en laquelle l'auteur vit la cause du diabète. En 1888, il ajoutait vingt nouvelles observations aux deux précédentes.

Tous ces malades atteints de diabète maigre présentaient la symptomatologie complète du diabète grave : apparition presque subite marquée par la polydipsie, la polyurie et une glucosurie de 300 à 600 grammes par vingt-quatre heures; autophagie avec amaigrissement extrême en trois ou quatre mois, perte des forces,

(1) Ebstein, *Zuckerharnruhr*, Wiesbaden, 1887.
(2) Schutzenberger, *C. R. Acad. des Sc.*, 25 juillet 1892.
(3) Lépine et Métroz, *C. R. Acad. des Sc.*, 27 février 1893.
(4) Lépine, *Rev. de Medec.*, 1894, n° 10.

affaiblissement génésique et intellectuel, et terminaison, en un espace de temps variable de six mois à trois ans, dans la cachexie, le coma diabétique, la tuberculose ou les complications pulmonaires. Tous ces sujets présentaient, à l'autopsie, une atrophie du pancréas de cause variable: oblitération calculeuse du canal de Wirsung, ou bien lésion des éléments glandulaires, ou encore sclérose conjonctive. L'auteur rappelle que Brigt, Frerichs et Harley ont également observé le diabète maigre consécutif à l'épithélioma de la tête de la glande pancréatique.

Types pathologiques du diabète sucré. — Lancereaux est ainsi amené à admettre l'existence de trois types pathologiques bien distincts du diabète sucré : le diabète pancréatique, le diabète nerveux, enfin le diabète goutteux : — 1° le *diabète pancréatique* lié à la destruction du pancréas, *diabète maigre*, à terminaison presque toujours fatale et dont nous avons résumé l'évolution, est sans contredit le plus grave; — 2° le *diabète nerveux*, ou de Cl. Bernard, a pour cause une lésion du système nerveux ; c'est l'analogue du diabète expérimental produit par la piqûre du plancher du quatrième ventricule ; il ressemble au précédent par ses caractères cliniques, sauf que son évolution est plus lente ; — 3° le *diabète goutteux* ou arthritique, ou *diabète gras*, diabète constitutionnel des auteurs, le plus commun et aussi le moins grave puisqu'il se termine rarement par la mort, diffère complètement des précédents, d'abord par l'absence d'une lésion spéciale, puis par son début insidieux et souvent inaperçu, et par son évolution; la glucosurie est faible, de 15 à 20 grammes par jour, rarement 100 grammes, et souvent intermittente; les malades conservent leur embonpoint, d'où le nom de diabète gras et ne maigrissent que tardivement, vers quarante-cinq à cinquante ans ; l'affection dure non rarement trente et quarante ans et se termine par des complications du côté des reins, du cœur ou de l'encéphale, consécutives à l'artério-sclérose des vaisseaux de ces organes, telles que urémie, asystolie, ramollissement ou hémorrhagie cérébrale, gangrène des membres. Cette forme de diabète a pour cause principale l'hérédité ; c'est elle qui peut frapper plusieurs membres d'une même famille, et même se transmettre d'un membre à un autre, par une véritable contagion qu'entretient la vie en commun.

Diabète pancréatique. — Tel était l'état de la question de l'étiologie du diabète, lorsque, en 1889, von Mering et Minkowski (1) vinrent confirmer le résultat des observations de Lancereaux en produisant expérimentalement le diabète par l'extirpation *totale* du pancréas qui détermine, chez l'animal en expérience, une rapide disparition du glycogène hépatique et la consomption du sujet, sans qu'on puisse invoquer une lésion du plexus solaire ; on observe tous les signes du diabète grave : grande soif, polyurie, glucosurie intense (8 p. 100, montant à 13 p. 100 après ingestion de saccharose), boulimie, amaigrissement, puis consomption et mort. Minkowski démontra, en outre, que l'extirpation doit être totale, et que le diabète ne se produit pas si on laisse en place un petit fragment de la glande (2), et même si une portion du pancréas est greffée loin de l'abdo-

(1) V. Mering et Minkowski, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVI, 1889.
(2) Minkowski, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1890, n° 5.

men, sous la peau par exemple (1). Ces expériences, reprises et confirmées par Hédon (2), Thiroloix (3), Lépine, etc., montrent que l'action physiologique antiglucosurique du pancréas est indépendante de sa sécrétion dite externe, c'est-à-dire du suc pancréatique, mais s'exerce au moyen d'une *sécrétion interne* déversée dans le sang de la veine porte et dont l'absence ou le défaut se traduit par l'apparition du diabète pancréatique.

Deux théories ont été proposées pour expliquer le mode d'action de cette sécrétion interne, celle de MM. Chauveau et Kaufmann qui font jouer le plus grand rôle au système nerveux, et celle de M. Lépine qui admet l'existence, dans la sécrétion pancréatique interne, d'un ferment doué de la propriété de détruire d'une façon continue et régulière le sucre du sang.

I. — Suivant MM. Chauveau et Kaufmann (4), le foie et le pancréas, considérés au point de vue de la fonction glucosoformatrice, constituent un appareil couplé avec deux centres nerveux intermédiaires qui agissent comme régulateurs de la glande hépatique ; l'un est un centre *frénateur*, situé dans la moelle allongée dont la lésion déterminée par la piqûre du bulbe laisse le foie, entièrement soumis à l'action du centre excitateur, produire de grandes quantités de sucre, c'est-à-dire l'hyperglycémie avec glucosurie consécutive ; l'autre est un centre *excitateur*, situé près de l'extrémité supérieure de la moelle cervicale, dont la lésion produite par la section de la moelle épinière entre la quatrième paire cervicale et la sixième paire dorsale laisse subsister la seule action du centre frénateur, si bien que la dépancréatisation ne produit plus de diabète. Plus tard, Kaufmann (5) considérant que l'énervation complète du foie chez un animal sain n'empêche pas l'ablation du pancréas de produire l'hyperglycémie, en conclut que l'excrétion interne du pancréas qui, auparavant et à la fois, stimulait le centre bulbaire fréno-sécréteur et modérait la fonction du centre médullaire excito-sécréteur, exerce une action frénatrice directe sur le foie, sans l'intermédiaire nécessaire de la moelle. En résumé, dans la théorie de Chauveau et Kaufmann, il n'existe qu'un seul foyer de production du sucre dans l'organisme, le foie, dont la fonction glycogénique est placée sous la dépendance de l'action frénatrice ou stimulante de la sécrétion interne du pancréas, avec ou sans intermédiaire de centres nerveux fréno-sécréteur ou excito-sécréteur, ce qui n'explique pas pourquoi un fragment de pancréas, greffé sous la peau, suffit en l'absence de pancréas intra-abdominal à empêcher le diabète, bien que la sécrétion interne du fragment ne se rende plus au foie.

II. — La seconde théorie, soutenue par M. Lépine, suppose qu'un principe provenant du pancréas communique au sang la propriété de comburer la glucose, ce qu'il nomme *pouvoir glycolytique* du sang. Suivant l'auteur, la sécrétion interne du pancréas contient un ferment qui, déversé dans le sang, se fixe plus

(1) Minkowski, *Berl. klin. Wochensch.*, 1892, n° 5.
(2) Hedon, *Arch. de physiol.*, oct. 1892, p. 617.
(3) Thiroloix, *Arch. de physiol.*, oct. 1892, p. 716.
(4) Chauveau et Kaufmann, *C. R. Soc. de Biol.*, 1893.
(5) Kaufmann, *Soc. de Biol.*, 1894, 254.

particulièrement sur les globules blancs (1); c'est le *ferment glycolytique* qui a pour rôle, en détruisant le sucre du sang d'une manière continue et régulière, de maintenir dans ce liquide une proportion toujours constante de ce principe, de telle sorte que la destruction totale du pancréas le faisant disparaître dans le sang, il en résulte une hyperglycémie immédiate suivie bientôt de glucosurie et du diabète pancréatique.

Lépine s'appuie, pour soutenir la réalité de l'existence du ferment glycolytique, sur la diminution de la consommation du sucre chez les diabétiques ; en effet, tandis que le quotient respiratoire de Pflüger, rapport entre le volume de CO^2 exhalé et de O absorbé pendant le même temps par le poumon, se rapproche de l'unité chez l'homme sain après ingestion d'une grande quantité d'hydrocarbonés (pommes de terre), Hanriot (2) n'a pas observé d'augmentation de ce quotient chez deux diabétiques dont l'un était atteint de diabète grave, Léo (3) a obtenu le même résultat après le repas chez divers diabétiques, enfin Weintraud et Laves (4) n'ont fait que confirmer le fait par l'observation d'un diabétique grave après ingestion de glucose. Tous ces résultats, ajoutés à l'excrétion de la glucose qui augmente dans l'urine proportionnellement à l'ingestion des hydrocarbonés, prouvent la non-utilisation du sucre par le diabétique ; ce qui est d'accord avec la diminution du pouvoir glycolytique du sang que Lépine et Barral (5) ont constaté chez ces malades, ainsi que chez plus de cent cinquante chiens rendus diabétiques par l'ablation du pancréas. Les deux auteurs précédents ont pu, en outre, sinon isoler le ferment glycolytique à l'état de pureté parfaite, du moins en préparer des solutions aqueuses plus ou moins concentrées (6).

Lépine a démontré récemment (7) qu'une macération de pancréas frais, dans de l'eau additionnée de 0,20 p. 100 d'acide sulfurique, donne lieu à une production manifeste de ferment glycolytique, par un processus d'hydratation analogue à celui qui, d'après Heidenhain, détermine la production de la trypsine. Ce ferment proviendrait de la diastase saccharifiante si abondante dans le pancréas ; l'auteur a observé, en outre, un curieux balancement entre la sécrétion externe et la secrétion interne du pancréas, le pouvoir glycolytique du sang de la veine pancréatique disparaissant pendant l'écoulement du suc pancréatique dans l'intestin pour redevenir considérable dans les heures qui suivent l'arrêt de cet écoulement.

Cette théorie du ferment glycolytique de Lépine est aussi simple qu'ingénieuse ; elle explique, par la persistance de la sécrétion interne et du pouvoir glycolytique correspondant, l'absence de diabète dans le cas de greffe d'un fragment de pancréas sous la peau ; mais elle a contre elle ce fait, qui résulte des expériences de Cl. Bernard, que le sucre n'est pas détruit dans le sang, mais

(1) Lépine, *Revue de médecine*, 1892, p. 487.
(2) Hanriot, *Arch. de physiol.*, 1893, p. 248.
(3) Leo, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XIX, supplément.
(4) Weintraud et Laves, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIX, 19 avril 1894.
(5) Lépine et Barral, *C. R. Acad. des Sc.*, 25 mai 1892.
(6) Lépine et Barral, *Revue de médec.*, 1892, p. 485.
(7) Lépine, *C. R. Acad des Sc.*, 21 janv. 1895.

dans les tissus eux-mêmes. Lépine répond à cette objection que, en effet, la glycolyse a bien lieu dans les tissus, mais qu'elle y est puissamment aidée par le ferment contenu dans les globules blancs et apporté par eux aux tissus dans lesquels il joue le rôle que la chaleur et l'électricité remplissent dans les réactions chimiques.

Quoi qu'il en soit de la cause, on admet aujourd'hui que la plupart des affections destructives du pancréas s'accompagnent de glycosurie. Le cancer primitif du pancréas lui-même qui, d'après Bard et Pic, faisait exception, présente une première période glucosurique, avec symptômes de diabète maigre, et une seconde terminale non glucosurique, avec ictère et cachexie, dont la succession a été bien observée par Miraillé, puis par Courmont et Bret (1).

SUCRES LÉVOGYRES

On a constaté, à diverses reprises, l'existence d'urines diabétiques qui contiennent une matière sucrée lévogyre (v. Wentzke, Zimmer et Czapek, Worm-Müller, etc...) révélée par un pouvoir réducteur de l'urine supérieur de 1 p. 100 et au delà à la quantité de glucose déterminée par le polarimètre.

L'urine observée par Seegen (2) déviait à gauche de 1°,5, réduisait la solution cupro-potassique, dégageait de l'acide carbonique au contact de la levure de bière et ne montrait plus aucune action rotatoire après la fermentation alcoolique. Mauthner a dosé, dans cette urine, 1,59 p. 100 de lévulose par la liqueur de Fehling, tandis que le saccharimètre en indiquait 1,78 p. 100 d'après le pouvoir rotatoire déterminé par Jungfleisch et Grimbert. La rotation eût été plus forte pour un mélange de dextrose et de laïose.

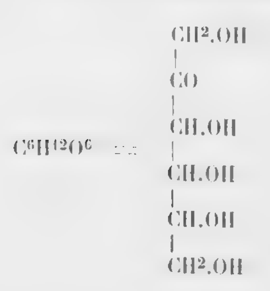
Cotton (3) a rencontré plusieurs fois des urines à pouvoir lévogyre, le plus souvent dans les cas d'ictère : il cite quatre cas d'urines ictériques dont le pouvoir rotatoire variait de 1°,25 à 2°. Cette observation a été confirmée par Personne et Henninger (4).

Mehring (5) signale quelques cas de diabète dans lesquels l'urine contenait une substance réductrice, lévogyre et fermentescible après ébullition avec les acides étendus.

Les sucres lévogyres qu'on a pu rencontrer dans l'urine sont au nombre de deux : la lévulose et la laïose.

(1) *Rev. internat. de med. et chir. pratiq.*, 1894, n° du 5 nov., p. 382.
(2) Seegen, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1884, p. 753.
(3) Cotton, *Bull. de la Soc. chim. Paris* (2), t. XXXIII, p. 546, 1880.
(4) Personne et Henninger, *ibid*, p. 547.
(5) V. Mehring, *Jahresb. f. Thierch.*, 1896, p. 114.

I. — Lévulose, sucre de fruit



La lévulose, cristallisable avec 1 molécule d'eau, présente toutes les réactions chimiques de la glucose et en diffère par l'action rotatoire et une moindre stabilité; car sa solution aqueuse se colore déjà en jaune à 40°, d'après Jungfleisch et Grimbert. Elle fermente alcooliquement, mais plus difficilement et en un temps plus long que la glucose (Dubrunfaut).

L'urine à lévulose n'est admissible que si elle dévie à gauche, ou bien est inactive, ou dévie faiblement à droite, alors que le dosage par la liqueur cupropotassique y décèle une quantité de sucre plus considérable que celle qu'on pourrait calculer en partant du pouvoir rotatoire. Mais il ne faut pas oublier que d'autres substances peuvent se trouver dans l'urine, qui dévient également à gauche : la laïose, les matières albuminoïdes, l'acide glycuronique, l'acide β-oxybutyrique (1).

Zimmer et Czapek (*D. med. Wissensch*, 1876) ont observé un cas très net de *lévulosurie* : l'urine de D = 1.055 en contenait 2,2 p. 100; sa présence a encore été constatée en minime proportion, par Seegen (*Centralb. f. d. med. Wissench.*, 1884, 43, p. 753), dans une urine qui ne contenait que cette matière sucrée.

II. — Laïose

$C^6H^{12}O^6$

La laïose est le nom donné par Huppert à une matière sucrée que Léo (2) a trouvé trois fois sur vingt et une urines diabétiques qu'il a examinées; comme pour la lévulose, la laïose se révèle par l'excès de matière sucrée dans le dosage volumétrique (1,2 à 1,8 p. 100) par rapport au chiffre donné par le saccharimètre. Une des urines de Leo était optiquement inactive et donnait cependant 1gr,8 p. 100 de sucre par la liqueur de Fehling.

La laïose se distingue des autres glucoses par l'absence de saveur sucrée, la non fermentescibilité, un pouvoir rotatoire spécial ($\alpha_{[D]} = -26°,07$) et une

(1) Voir, pour la différenciation précise de la lévulose et de la laïose : Huppert, *Analyse des Harns* de Neubauer et Vogel, 1890, p. 67 et 69.

(2) Hans Leo, *Virchow's Archiv*, t. CVII, p. 108, 1887.

action réductrice un peu plus faible que celle de la glucose (1 moléc. laïose réduit 2 mol.,012 CuO).

Extraction de l'urine. — L'urine est précipitée par l'acétate de plomb, puis le filtratum par l'ammoniaque ; ce dernier précipité, qui contient glucose et laïose, est lavé à l'eau, puis décomposé par l'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré est concentré par distillation dans le vide, le mieux au voisinage de l'acide sulfurique. Le résidu sirupeux, repris par l'alcool méthylique, donne une solution qui est additionnée d'une solution méthylique de baryte jusqu'à réaction alcaline franche. On filtre rapidement et abandonne le filtratum sous une cloche à acide sulfurique jusqu'à dégagement de toute l'ammoniaque, en même temps que le carbonate de baryum et que la petite quantité de sucrate de baryum encore présente se précipitent. On sature le liquide d'acide carbonique, chasse, sans filtrer au préalable, l'alcool méthylique par la distillation dans le vide, reprend le résidu par l'eau et précipite par l'acide sulfurique la baryte restée en solution. Enfin on élimine le chlore qui reste par une quantité équivalente de sulfate d'argent. L'évaporation de la solution laisse un résidu sirupeux jaunâtre, incristallisable, qui renferme la laïose.

PENTOSES

$C^5H^{10}O^5$

De même qu'à la mannite $C^6H^{14}O^6$, alcool hexatomique, correspondent des aldéhydes de formule générale $C^6H^{12}O^6$ qui sont les glucoses, et des anhydrides de ces dernières $C^6H^{10}O^5$, lesquels à l'état naturel constituent les matières amylacées végétales ou animales, de même, des alcools pentatomiques saturés $C^5H^{12}O^5$ ou *pentites* (arabite, xylite et adonite) dérivent des aldéhydes $C^5H^{10}O^5$ ou *pentoses* qui correspondent aux glucoses, et des anhydrides de celles-ci, les *pentosanes* $C^5H^8O^4$ (arabane, xylane), contenues à l'état naturel dans divers végétaux, et que l'on doit mettre en regard des matières amylacées. Le tableau suivant montre nettement les analogies des deux groupes de composés :

$C^6H^{14}O^6$ Mannite.	$C^5H^{12}O^5$ Pentite.
$C^6H^{12}O^6$ Glucose.	$C^5H^{10}O^5$ Pentose.
$C^6H^{10}O^5$ Amylose, Glucosane.	$C^5H^8O^4$ Pentosane.

Des pentosanes, la plus répandue, la xylane, existe sous diverses formes dans le bois de hêtre (Winterstein); comme les matières amylacées, ces pentosanes s'hydratent par l'ébullition avec les acides étendus et se transforment en pentoses ; par la distillation avec l'acide chlorhydrique, elles donnent (ainsi que les pentoses) environ la moitié de leur poids de furfurol.

Cette dernière réaction permet, en dosant le furfurol produit, à l'état d'hydrazone et multipliant le résultat par 2, de calculer la quantité de pentosane et de pentose contenues dans les aliments fourragés. C'est ainsi que Tollens (1) a trouvé que les fibres crues de la paille d'avoine peuvent donner 13 p. 100 de pentaglucose, et que la paille des céréales contient souvent, à l'état de pentose, plus de la moitié du poids de l'extrait exempt d'azote qu'elle fournit ; de Chalmot (2) a extrait la faible proportion de 0,05 à 0,4 p. 100 de pentose soluble des feuilles fraîches et d'écorces d'arbres, bien inférieure à celle des hexoses (glucose) qu'elles renferment.

Les pentoses sont solubles dans l'eau, possèdent un pouvoir réducteur comparable à celui des glucoses, ne fermentent pas alcooliquement, n'ont pas toujours une action sur la lumière polarisée, et donnent toutes, ainsi que les substances mères, la réaction de Tollens.

Réaction de Tollens. — Cette réaction, basée sur la coloration rouge que donne le furfurol en solution acide au contact de la phloroglucine, doit être conduite de la manière suivante : La solution aqueuse de la substance, additionnée de son volume d'acide chlorhydrique concentré, est chauffée avec précaution avec une solution chlorhydrique de phloroglucine (mélange de volumes égaux d'eau et d'acide chlorhydrique concentré, saturé à froid de phloroglucine) ; il se développe rapidement une belle coloration rouge, et le liquide coloré montre, au spectroscope, une bande d'absorption épaisse, à droite de la raie du sodium.

Pentaglucosurie. — Ebstein (3) a observé, le premier, que beaucoup d'urines (14 sur 22 examinées) donnent la réaction de Tollens, mais en prenant la précaution de les décolorer au préalable par un traitement à l'acétate de plomb ou au moyen du charbon de sang calciné, avec filtration sur la laine de verre pour éviter d'entraîner la pentosane du papier à filtre.

Salkowski et Jastrowitz (4) ont étudié l'urine d'un morphinomane, laquelle réduisait fortement la liqueur de Fehling, mais n'avait presque pas d'action sur la lumière polarisée et ne fermentait pas alcooliquement. Le principe réducteur, bien différencié des glucoses par ces derniers caractères négatifs, a été extrait à l'état de dérivé phénylhydrazinique cristallisé en forme d'aiguilles d'un jaune citron et fusibles à 159° ; en outre, cette ozazone ne cristallise pas dans l'eau bouillante, ce qui la distingue de la phénylglycosazone ; cette propriété et le point de fusion indiquent que l'urine devait ses propriétés réductrices à une matière sucrée identique à la xylose ou à l'arabinose, qu'elle contenait dans la proportion d'environ 0,8 p. 100. Plus tard, éclairé par les résultats obtenus par Ebstein, Salkowski (5) a reconnu que la substance qu'il avait extraite de l'urine était une pentose, et très probablement la xylose, parce que l'arabinose agit for-

(1) Tollens, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XXII, p. 45, 1892.
(2) De Chalmot, *Amer. chim. Jour.*, t. XV, p. 21.
(3) Ebstein, *Virchow' Archiv*, t. CXXIX, p. 401 et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 51, 1892.
(4) Salkowski et Jastrowitz, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1892, n° 19.
(5) Salkowski, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1892, n° 32.

tement sur la lumière polarisée, tandis que l'urine en question ne montrait qu'une très minime rotation dextrogyre.

La pentosurie persista longtemps après que le malade eut été sevré de morphine ; elle n'avait donc aucun rapport direct avec le morphinisme.

Origine de la pentose urinaire. — La présence de la pentose dans les urines serait assez fréquente, si l'on admet que la réaction positive de Tollens, obtenue par Ebstein avec beaucoup d'urines, soit exclusivement attribuable à un tel genre de corps. Dans ces conditions, il paraît naturel de lui attribuer, jusqu'à nouvel ordre, du moins dans les conditions biologiques normales, une origine alimentaire végétale; d'ailleurs, les urines donnent nettement la réaction de Tollens après l'ingestion de cerises et de prunes sèches, ce qui est dû sans doute à la richesse de ces fruits en pectine dont Tollens a démontré les étroites relations avec l'arabinose (Ebstein).

Assimilation des pentoses dans l'économie humaine. — L'apparition d'une pentose dans l'urine de l'homme soulève immédiatement la question de l'assimilation de ces matières sucrées pentatomiques; sont-elles utilisables par l'organisme ?

Ebstein a observé que, après l'ingestion d'une dose minime de 0gr,05 de xylose, celle-ci était facilement reconnaissable dans l'urine, et que l'excrétion durait assez longtemps après absorption d'une dose de 25 grammes. Il a expérimenté ensuite sur un diabétique et trouvé que, tandis qu'une dose de 100 grammes de lévulose dans les vingt-quatre heures est parfaitement assimilée, après l'ingestion de 25 grammes de xylose, on obtient avec les urines la réaction de Tollens très prononcée et persistant encore après dix jours ; l'arabinose donne des résultats analogues.

M. Cremer (1) a étudié comparativement l'absorption des pentoses et des hexoses, et démontré que, à la différence des dernières, les pentoses ne sont pas retenues dans le sang par le rein et passent dans l'urine aussi bien chez l'homme que chez les herbivores; cependant une partie de ces matières sucrées paraît assimilée, du moins chez les lapins. C'est là, d'ailleurs, le résultat auquel est arrivé Salkowski (2) en administrant de l'arabinose à des lapins inanitiés depuis cinq ou six jours; l'animal est tué au bout de dix-neuf heures. Dans ce laps de temps, 1/5 seulement de l'arabinose a passé dans les urines; on en trouve dans le sang et les muscles, et l'on constate que la proportion de glycogène contenue dans le foie est normale (0gr,59 à 2gr,06) malgré l'inanition prolongée, ce qui ne peut s'expliquer que par la transformation de la pentose; l'auteur en conclut que, chez le lapin et chez les herbivores en général, les pentoses sont assimilées et utilisées. En résumé, les résultats d'Ebstein paraissent démontrer que les pentoses n'ont aucune valeur alimentaire pour l'homme dans l'urine duquel elles passent en totalité, tandis que, d'après Cremer et Salkowski, elles sont assimilées, au moins en partie, par les animaux et spécialement les herbivores.

(1) M. Cremer, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXIX, p. 484.
(2) Salkowski, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1893, n° 11.

LACTOSE, SUCRE DE LAIT

$C^{12}H^{22}O^{11}$

La lactose existe en petite quantité dans l'urine de la femme (environ 1 p. 100 au maximum) et des femelles des mammifères, au moment du sevrage (Sinéty, Hofmeister (1), Kaltenbach) (2), et dans tous les cas d'engorgement des glandes mammaires, en d'autres termes quand il y a surproduction ou rétention du lait dans la glande (Berberoff). Elle apparaît dans l'urine, en proportion suffisante pour la nettement caractériser, après l'ingestion d'au moins 100 grammes de sucre de lait (Worm-Müller) (3), ou à la suite du régime lacté longtemps prolongé chez des malades (Méhu) (4) et même chez les enfants à la mamelle [Pollak) (5), Eichhorst (6)].

Il y a lieu cependant de remarquer que, chez le diabétique, l'ingestion de lactose [Voit (7), Bourquelot et Troisier (8)] ou de galactose (Voit) (9) ne donne lieu qu'à une excrétion de glucose, c'est-à-dire que, dans cette affection, lactose et galactose sont transformées plus facilement et plus complètement en glucose que chez l'homme sain (Voit).

Une dizaine d'analyses ont donné à Ney (10) les chiffres de 0,8 à 1 p. 100 de sucre de lait, une fois celui de 2 p. 100 dans l'urine de nourrices sevrées; la lactose persiste longtemps si l'alimentation est riche et le sujet au repos, disparaît rapidement, au contraire, avec un régime insuffisant, accompagné d'un fort travail.

Caractérisation directe de la lactose. — Par suite de la faible quantité de lactose que peuvent renfermer les urines, il est difficile d'arriver à en caractériser directement la présence. La réaction de Barfoed n'est pas à recommander, à cause de l'action réductrice de substances non sucrées contenues normalement dans l'urine. Celle de la phénylhydrazine n'a pas réussi nombre de fois entre les mains de von Jaksch, surtout à cause de la minime quantité de sucre présente.

Comme la lactose ne subit pas directement la fermentation alcoolique, on peut, avec Worm-Müller, abandonner pendant deux jours l'urine additionnée de levure de bière ; si, après ce temps, le liquide filtré donne la réaction de

(1) Hofmeister, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. I, p. 303, 1877.
(2) Kaltenbach, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. II, p. 360, 1878.
(3) Worm-Müller, *Pflüger's Archiv*, t. XXXIV, p. 587, 1884.
(4) Méhu, *Journ. de Pharm. et Chim.* (5), t. XVI, p. 145.
(5) Pollak, *Jahresb. f. Kinderheilk*, t. II, p. 31. 1869; t. XII, p. 177, 1878.
(6) Eichhorst, *Pflüger's Arch.*, t. IV, p. 617, 1871.
(7) Voit, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 52, 1892.
(8) Bourquelot et Troisier, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 39 1891.
(9) Voit, *Jahr. f. Thierch*, t. XXII, p. 53, 1892.
(10) Ney, *Arch. f. Gynäc.*, t. XXXV, p. 250, 1889.

Worm-Muller (p. 962) encore sensible avec 0,02 p. 100 de sucre, la présence de la lactose est vraisemblable. Il en est de même si la *réaction de Rubner* (1) donne un résultat positif: on dissout 3 grammes d'acétate de plomb dans 10 centimètres cubes d'urine, filtre et chauffe le liquide trois à quatre minutes; on ajoute ensuite de l'ammoniaque qui produit d'abord une coloration rouge brique, puis un précipité de couleur rouge cerise ou cuivre, tandis que le liquide se décolore; la sensibilité de cette réaction est de 0,05 à 0,02 p. 100.

Mais il est préférable d'extraire tout d'abord la lactose de l'urine, pour la caractériser ensuite.

Extraction de l'urine. — On ne soumet pas l'urine à l'action de la chaleur qui décompose toujours la lactose, mais on la précipite immédiatement, à froid, par l'acétate de plomb et l'ammoniaque; le filtratum et les eaux de lavage du précipité sont à nouveau traités par les mêmes réactifs jusqu'à ce que le filtratum n'agisse plus sur la lumière polarisée. Le précipité lavé, mis en suspension dans l'eau froide, est décomposé par l'hydrogène sulfuré; le liquide filtré est débarrassé de la plus grande partie de l'acide chlorhydrique libre qu'il contient par agitation avec l'oxyde d'argent, et du reste, par neutralisation, traité encore par l'acide sulfhydrique, filtré à nouveau, et enfin évaporé après addition de carbonate de baryum jusqu'à consistance sirupeuse. La masse, traitée par l'alcool à 90° en excès, donne un précipité floconneux, dense, ne contenant aucune substance active ou réductrice. La solution alcoolique, soumise à l'évaporation, laisse déposer des cristaux de lactose qu'on lave à l'alcool faible, décolore par agitation de sa solution aqueuse avec un peu de noir animal, fait cristalliser à nouveau, et enfin débarrasse de quelque substance graisseuse par l'ébullition avec l'alcool à 60-70°.

Le produit final présente les caractères de la lactose et, en particulier, réduit la liqueur cupro-potassique et ne donne pas la réaction de Barfoed (réduction à chaud d'une solution d'acétate de cuivre à 0,5-4 p. 100 additionnée de 1 p. 100 d'acide acétique en oxydule de cuivre, par la glucose, mais non par la lactose).

Interprétation de la présence de la lactose dans l'urine. — Étant donné les circonstances dans lesquelles on voit la lactose faire son apparition dans l'urine, soit à la suite d'une alimentation lactée exclusive, soit au moment du sevrage, on peut en conclure qu'elle n'est assimilée qu'après avoir éprouvé les modifications spéciales à la digestion (dédoublement en glucoses), et qu'alors, dans le cas du régime lacté exclusif, la partie qui apparaît dans les urines a échappé à l'action des sucs digestifs par suite d'une ingestion trop abondante, tandis que, pendant les premiers jours qui suivent le sevrage, la continuation de la sécrétion lactée ou plutôt du fonctionnement de la glande mammaire, avec résorption forcée des produits sur place, introduit encore dans le sang une matière sucrée que les éléments cellulaires de l'organisme animal ne peuvent utiliser directement et qui, pour cette raison, va à l'émonctoire rénal.

(1) Rubner, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 405, 1884.

MALTOSE

Le Nobel (1) attribue, à la présence de la maltose, l'action réductrice de l'urine d'un homme âgé de soixante et un ans, atteint de diabète avec selles graisseuses causées probablement par une maladie du pancréas ; d'ailleurs, van Ackeren (*Zetsch. f. klin. Med.*, *t. XII*) voit dans la maltose urinaire un signe diagnostique des affections pancréatiques, bien que Wedenski prétende en avoir constaté la présence dans une urine normale.

GOMME ANIMALE

$C^6H^{10}O^5, H^2O$

La gomme animale, achrooglycogène, a été découverte et étudiée par Landwehr (2). C'est, d'après lui (3), un élément constant de l'urine, où elle existe en proportion très variable, ce qu'a confirmé Wedenski (4). Elle paraît augmenter dans certaines affections chroniques. Landwehr (5) admet que la *néphrozymase* de Béchamp est constituée principalement par de la gomme animale. Celle-ci, facilement décomposable, est la cause probable de la présence dans l'urine des acides gras, acétique, butyrique, etc., mais n'a aucun rapport avec l'acétone.

Extraction de l'urine. — Les urines riches en gomme sont additionnées de sulfate de cuivre, puis de soude caustique, qui déterminent la précipitation de flocons de la substance en combinaison avec l'oxyde de cuivre, flocons bleus que l'ébullition ne colore pas en noir comme l'hydrate cuivrique. Le précipité est lavé à l'eau, séché sur du papier à filtre, dissous dans le moins possible d'acide chlorhydrique, additionné de trois volumes d'alcool absolu, et enfin porté à 60°. On obtient un précipité en flocons très fins qu'on lave à l'alcool, redissout dans l'eau, précipite à nouveau par l'alcool et dessèche enfin dans le vide sur l'acide sulfurique.

Ce procédé est entaché de pertes notables tenant à ce que la gomme animale est un peu soluble dans l'alcool, et d'autant plus que cet alcool est plus acide.

Propriétés. — Poudre blanche amorphe, inodore et insipide, contenant 1 molécule d'eau de cristallisation qu'elle perd à 120°, et devenant translucide

(1) Le Nobel, *D. Arch. f. kl. Med.*, t. XLIII, p. 285.
(2) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 74, 1882 ; t. VIII, p. 122, 1883-4 ; t. IX, p. 368, 1885, et *Pflüger's Archiv*, t. XXXIX, p. 193, 1886, et t. XL, p. 35, 1887.
(3) Landwehr, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1885, t. XXI, p. 369.
(4) Wedenski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 124, 1888.
(5) Landwehr, *Centr. f. d. med. W.*, 1865 et 1881.

comme la gomme arabique, au contact de l'air humide. Elle donne, avec l'eau, une solution sirupeuse jaunâtre et non opalescente qui produit, par l'agitation, une mousse épaisse et persistante (une journée entière). La matière, desséchée à 120°, se gonfle seulement au contact de l'eau. Par l'ébullition, la solution aqueuse additionnée d'acides ou d'alcalis prend l'aspect colloïdal. Insoluble dans l'alcool et l'éther, la gomme animale en solution aqueuse, chauffée au préalable vers 60°, est précipitée en flocons par l'addition de trois à quatre volumes d'alcool; l'acide chlorhydrique diminue l'insolubilité dans l'alcool. Les solutions aqueuses concentrées sont précipitées par l'acide acétique.

La solution aqueuse dévie faiblement, à droite, le plan de polarisation. Elle n'est pas colorée par l'iode (achrooglycogène), mais en rouge par le violet de méthyle et seulement quand elle est impure.

La gomme animale forme, avec les alcalis et les bases terreuses, des combinaisons insolubles dans l'alcool; elle n'est précipitée par l'acétate de plomb qu'après addition d'ammoniaque; le précipité plombique, décomposé par l'hydrogène sulfuré, donne un liquide dont on ne peut séparer le sulfure de plomb par filtration. La solution, traitée par le chlorure ferrique, donne, par l'ammoniaque ou par l'agitation avec le carbonate de chaux, une combinaison ferrique insoluble; elle est précipitée par l'addition successive de sulfate cuivrique et de soude caustique en flocons bleu clair très stables, qui ne deviennent pas noirs comme l'hydrate cuivrique par le repos prolongé ou la chaleur.

L'ébullition prolongée avec les acides la transforme en une matière sucrée, *gommose*, de saveur douce et un peu amère, incristallisable, soluble dans l'eau, peu dans l'alcool, réduisant lentement la liqueur cupro-potassique et ne fermentant pas alcooliquement.

La gomme animale résiste à l'action de la levure de bière et des diastases de l'orge germé, de la salive, du pancréas et du foie.

Elle est transformée en acide oxalique par l'acide azotique concentré, et en acide lévulinique par l'acide chlorhydrique.

Réactions : — La gomme animale donne, par l'ébullition avec l'acide sulfurique dilué, une substance qui réduit les solutions cupro-potassiques, et elle n'est pas colorée par l'iode, ce qui la distingue du glycogène.

GLYCOGÈNE OU ÉRYTHRODEXTRINE

$(C^6H^{10}O^5)^6, H^2O$

Reichardt (1) a constaté la présence, dans l'urine d'un diabétique, après extraction ou disparition complète du sucre sous l'influence de l'eau de Carlsbad, d'une substance analogue à la dextrine, colorée en rouge brun par l'iode et qu'il crut être de la dextrine. Leube (2) observa le même fait dans deux nouveaux

(1) Reichardt, *Arch. d. Pharm.* (3), t. V, p. 502, 1874.
(2) Leube, *Virchow's Arch.*, t. CXIII, p. 391, 1888.

cas de diabète et admit la nature glycogénique du corps qui ne réduisait la liqueur cupro-potassique qu'après une ébullition prolongée; a-t-on eu affaire à du glycogène véritable où à de l'érythrodextrine? les deux hypothèses sont physiologiquement aussi vraisemblables l'une que l'autre. D'ailleurs, Reichardt (1), dit avoir trouvé une fois de la dextrine en place de sucre, dans un cas de diabète.

Leube (2) attribue la formation du glycogène à l'action des cellules épithéliales des anses de Henle sur l'élément sucré très abondant dans le sang; le glycogène ainsi produit, mais toujours en très minime quantité, est entraîné par l'urine.

Extraction de l'urine. — Leube précipite l'urine de diabétique par l'alcool fort, et élimine du précipité le sucre entraîné soit par des lavages à l'alcool, soit par dissolution dans l'eau et précipitation nouvelle par l'alcool. Le résidu, insoluble dans l'alcool et bien exempt de glucose, est caractérisé par les réactions suivantes :

Coloration brun foncé par l'iode; — réduction de la liqueur cupro-potassique après une demi-heure d'ébullition avec de l'acide sulfurique dilué à 10 p. 100, puis neutralisation par le carbonate de soude; — production de phénylglycosazone, avec le produit de la saccharification qui, cependant, ne fermente pas alcooliquement, probablement à cause de l'excès des sels minéraux en présence.

(1) Reichardt, *Zeitsch. f. analyt. Ch.*, 1875.
(2) Leube, *loc. cit.*

CHAPITRE X

MATIÈRES ALBUMINOÏDES

Généralités

L'urine normale ne contient, comme matière protéique, qu'une très minime quantité de *nucléoalbumine*, *mucine* des anciens. En revanche, sous l'influence d'états pathologiques très divers, elle peut renfermer de l'albumine dont on a longtemps attribué la présence à un vice de composition du sang; mais, outre que cette vieille théorie, qui disait que l'albuminurie était la suite d'une décomposition des matières albuminoïdes du sang dont les produits allaient à l'urine, n'avait pu fournir aucune preuve de la réalité de cette décomposition ni établir une différence quelconque entre l'albumine de l'urine et celle du sang, les vingt-cinq dernières années ont vu considérablement s'étendre et se perfectionner nos connaissances sur l'albumine urinaire. Nous savons aujourd'hui que, dans l'albuminurie, l'urine contient, soit mélangées en nombre variable, soit séparément, les variétés suivantes : *nucléoalbumine*, sérine ou *sérumalbumine*, *sérumglobuline*, *fibrine* et probablement *fibrinogène*, *albumose* ou *propeptone*, *peptone*, *hémoglobine* et *méthémoglobine*, et quelquefois d'autres matières albuminoïdes d'une moindre importance.

NUCLÉOALBUMINE

La nucléoalbumine constitue ce qu'autrefois on appelait la *mucine* de l'urine; elle est très voisine de celle que contient la bile et qui est l'élément fondamental du mucus biliaire ; la présence du phosphore dans sa constitution la fait rentrer dans la catégorie des composés dont l'ensemble constitue l'acide phosphorique organique de l'urine.

La nucléoalbumine se trouve en quantité plus ou moins faible dans l'urine

physiologique, de 0gr,06 (Noorden) à 0gr,10 (Reissner) p. 100. Elle provient du mucus sécrété par les glandes mucipares des canaux urinaires et n'a, par suite, dans les conditions habituelles, aucune signification pathologique. La nucléoalbumine est plus abondante dans l'urine de la femme, parce qu'elle provient en grande partie du mucus vaginal enlevé aux parties les plus extérieures de l'organe par le liquide urinaire.

La nucléoalbumine augmente notablement dans certaines circonstances pathologiques, particulièrement dans les affections catarrhales primitives ou secondaires des voies urinaires (catarrhe vésical), les fièvres, la leucémie, la néphrite, etc.

Par suite de la réaction acide de l'urine, une partie tout au moins de la nucléoalbumine se coagule et se sépare en flocons légers qui s'accumulent au fond du vase en entraînant avec eux, sous la forme d'un nuage, des éléments cellulaires, corpuscules de mucus et cellules épithéliales visibles au microscope. Dans les cas pathologiques, le nuage muqueux devient très épais, riche en cellules, et prédispose l'urine à la fermentation ammoniacale.

Caractères de la nucléoalbumine. — L'urine assez riche en nucléoalbumine donne, par l'acide acétique, un précipité peu soluble dans un excès de réactif facilement soluble dans l'acide glacial, dans l'acide formique et dans les acides minéraux en excès; la précipitation est entravée et rendue incomplète par les sels neutres. Le précipité acétique est redissous par la potasse, et la solution reprécipitée par l'acide acétique.

Traitée avec précaution par un acide minéral, l'urine à nucléoalbumine donne encore un précipité, mais qui se dissout dans le moindre excès d'acide.

La nucléoalbumine est précipitée de l'urine par l'alcool, sous la forme d'une masse d'abord gélatineuse, puis floconneuse, plus ou moins complètement soluble dans l'eau.

La solution aqueuse du précipité alcoolique précédent, chauffée à 74-76°, donne un trouble qui se résout en un précipité floconneux par addition d'un peu d'acide acétique. L'urine à nucléoalbumine ne précipite pas par la chaleur seule, mais après addition d'acide acétique.

L'urine nucléoalbumineuse, saturée à 30° par le sulfate de magnésie solide, puis neutralisée par le phosphate disodique, donne un précipité qui, après lavage par une solution concentrée de sulfate de magnésium, se redissout presque intégralement dans l'eau. La solution jaunâtre donne, par l'acide acétique, un précipité floconneux presque insoluble dans un excès d'acide, très soluble dans le carbonate de soude et reprécipité par la chaleur. Le précipité magnésique, mis en dialyse, se redissout d'abord, puis le liquide se trouble, et la nucléoalbumine est presque complètement précipitée par cette élimination du sel magnésien (Müller).

La nucléoalbumine extraite de l'urine, en solution acétique (Reissner) ou chlorhydrique (Müller) est précipitée complètement par le cyanure jaune, et cependant l'addition du sel à l'urine, traitée d'abord par l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique, ne donne lieu à aucun précipité (Reissner).

Elle donne toutes les réactions de coloration des matières albuminoïdes, et sa solution neutre est précipitée par des sels d'aluminium, cuivre, argent, plomb, mercure, etc.

Enfin, de même que la nucléoalbumine de la bile, celle de l'urine ne donne naissance à aucune matière réductrice par l'ébullition avec l'acide sulfurique à 2 p. 100 (Müller, Schreiber).

Recherche de la nucléoalbumine dans l'urine. — 1° L'urine diluée au quart est versée dans deux tubes d'essais dont l'un sert de témoin ; l'autre, acidulé fortement par l'acide acétique, doit donner un précipité, s'il contient de la nucléoalbumine. Le précipité recueilli sur un petit filtre est redissous par l'eau alcalinisée et se reforme par saturation avec le sulfate de magnésium solide. Chauffé au bain-marie pendant huit heures, avec de l'acide sulfurique à 5 p. 100, le précipité ne doit pas réduire la liqueur de Fehling en l'absence de toute trace de mucine (Obermayer) (1); — 2° par la coction et l'addition d'un peu d'acide acétique, il se produit un faible trouble ; — 3° par la réaction de Heller, l'urine à nucléoalbumine ne donne d'abord rien, puis, après quelque temps, un léger trouble à la surface de séparation des deux liquides, et enfin une deuxième couche trouble au-dessus de la première ; — 4° l'urine, étendue de 2 à 3 volumes d'eau pour atténuer l'action dissolvante des sels urinaires sur la nucléoalbumine coagulée, est encore soumise à la réaction de Heller qui donne alors immédiatement un coagulum à la surface de séparation (Mörner) (2).

Mais l'acide acétique et l'acide nitrique peuvent ne pas produire de coagulation dans l'urine. En ce cas, on traite au moins 500 centimètres cubes de liquide, soit par trois volumes d'alcool, soit par une solution concentrée de tannin (qui, comme le réactif de Tanret, précipite aussi bien la nucléoalbumine que l'albumine); il se forme un précipité qu'on soumet aux réactions de coloration des matières albuminoïdes et dont la solution dans l'acide acétique glacial est précipitée par le cyanure jaune, l'acide picrique, le tannin, etc. On parvient ainsi à caractériser la prétendue *albumine physiologique de Posner* (3).

La nucléoalbumine peut être reconnue avec une certaine certitude en présence de l'albumine, après avoir éliminé celle-ci par la coction dans le liquide naturellement acide ; le filtratum est troublé par l'acide acétique. Elle se distingue de l'albumine en ce qu'elle n'est coagulée par la chaleur dans l'urine qu'en présence de l'acide acétique et par la solubilité de son coagulum alcoolique, — de la sérumglobuline et du fibrinogène, parce que la solution, dans l'eau, de son précipité par le sulfate de magnésium donne, par l'acide acétique, un précipité qui ne se dissout que dans un très grand excès de réactif, tandis que la solution alcaline de sérumglobuline donne un précipité soluble dans le moindre excès d'acide.

Nucléoalbumine urinaire dans les affections pathologiques. — On sait, depuis longtemps, que ce qu'on nommait autrefois mucine augmente notablement dans les catarrhes des voies urinaires et la plupart des maladies aiguës, consécutivement à un surcroît de sécrétion de la muqueuse des conduits urinaires. La nucléoalbumine accompagne d'ordinaire l'albumine qui apparaît dans l'urine dans les cas de compression du thorax (Schreiber).

(1) Obermayer, *Centrabl. f. klin. Med.*, t. XIII, p. 1, 1892.
(2) Mörner, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XXII, p. 241, 1892.
(3) Posner, *Virchow's Arch.*, t. CIV, p. 502, 509.

Obermayer (1) a signalé l'existence d'une véritable nucléoalbuminurie dans l'urine de la leucémie, de l'ictère, de la diphtérie, etc.; il a constaté la présence d'une proportion assez notable de nucléoalbumine dans 6 cas de leucémie et 32 cas d'ictère; dans cette dernière affection, il a toujours observé la simultanéité de la disparition de la nucléoalbumine et de la maladie. La nucléoalbumine se présente aussi dans les cas de lésion secondaire du rein, ainsi dans la diphtérie et la scarlatine, la varicelle (Garnier), ou en suite de l'ingestion de principes irritants pour le rein, tels que pyrogallol, naphtol, sublimé, arsenic, goudron, etc.

L'auteur admet une nucléoalbuminurie *vésicale*, distincte de la nucléoalbuminurie *rénale*, celle-ci résultant d'une altération de l'épithélium des pyramides en particulier; il y a peut-être encore une troisième forme, la nucléoalbuminurie *hématogène*.

La nucléoalbuminurie serait très fréquente, suivant Flensburg (2), et se rencontrerait dans 84 p. 100 des cas d'albuminurie; dans beaucoup de cas, elle constituerait l'albuminurie transitoire.

Ott (3) a constaté la présence de la nucléoalbumine dans 500 échantillons d'urines, particulièrement dans l'ictère, la pneumonie, le typhus, la scarlatine, etc.: elle précède et dépasse même de beaucoup l'albumine proprement dite dans les cas d'albuminurie survenant au cours d'affections fébriles. Elle a été trouvée également dans l'urine d'un enfant idiot atteint d'une atrophie du corps thyroïde et d'une albuminurie due à la présence de la nucléoalbumine (Haushalter et Guérin) (4).

SERUMALBUMINE, SÉRINE

On a cru trouver, dans certaines urines normales, ou, peut-être plus exactement, comme le dit A. Gautier, presque normales, des traces d'albumine en l'absence de toute lésion rénale, mais probablement à la suite d'un trouble momentané de l'état de santé habituel.

Leube (5), examinant soigneusement l'urine de 119 jeunes soldats soumis à une marche forcée, en trouva 5 avec traces d'albumine avant la marche, tandis qu'ils étaient 19 légèrement albuminuriques après; cette matière albuminoïde, dont la proportion maxima était de 1 p. 100, avait disparu après quelques heures de repos; elle était précipitée par l'acide acétique et colorée par le réactif de Millon. Fürbringer, cité par Gautier (6), a trouvé onze fois les urines albumineuses sur 61 enfants. Posner (7) a examiné, dans 70 cas, l'urine de personnes bien por-

(1) Obermayer, *Centralbl. f. klin. Méd.*, t. XIII, p. 11, 1892, et *Jahr. f. Th.*, t. XXII, p. 523.
(2) Flensburg, *Jahr. f. Thierch.*, 1892, p. 524.
(3) Ott, *Congr. f. inn. Méd.*, Munich, 5 avril 1895.
(4) Haushalter et Guérin, *C. R. Soc. de Biol.*, 30 nov. 1895.
(5) Leube, *Maly's Jahresb.*, t. VIII, p. 187, 1878.
(6) A. Gautier, *Ch. Biolog.*, 1892, p. 626.
(7) Posner, *Berl. klin. Wochensch.*, 1885, p. 41.

tantes et, par diverses méthodes, dit avoir trouvé constamment de l'albumine; Vogel et Ultzmann ont obtenu des résultats analogues.

Peterssen (1) a examiné, par la réaction de Heller, l'urine de plus de 1.000 soldats, et trouvé de l'albumine dans les proportions suivantes : 3,79 fois sur 100 dans l'urine du matin, 15,11 fois p. 100 avant midi, et 9,02 fois p. 100 après midi. L'albumine se montra le plus souvent à l'âge de vingt à vingt-cinq ans, et quelquefois aussi à celui de quarante et un à cinquante ans dans l'urine de l'homme sain; elle est plus fréquente chez l'écolier que chez l'adulte.

On ne sait encore rien de la cause de ces albuminuries passagères qu'on a observées aussi à la suite de refroidissements et de bains froids, si tant est qu'elles soient réelles; car il est vraisemblable, comme le dit Huppert (2) après Malfatti (3), que le composé ainsi envisagé comme identique à l'albumine du sérum, et que Posner a dénommé *albumine urinaire physiologique*, n'est constitué que par une substance analogue, sinon identique à la nucléoalbumine.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous pouvons donc admettre que la présence manifeste de l'albumine dans l'urine est toujours d'origine pathologique; il s'agit ici de la sérumalbumine.

Conditions d'apparition de la sérumalbumine dans l'urine, signification pathologique (4)

De toutes les variétés d'albumine que l'on peut rencontrer dans l'urine, la sérumalbumine est la plus fréquente et aussi la plus importante.

L'albumine contenue dans l'urine à la sortie des voies urinaires peut avoir diverses origines. Elle peut provenir du sérum sanguin transsudé dans l'intérieur même du glomérule, et constitue l'*albuminurie rénale pure;* mais elle peut aussi résulter du mélange, avec l'urine normale et non albumineuse, d'un liquide albumineux tel que le sang, le pus, le chyle, la lymphe, le sperme, etc.; c'est alors l'*albuminurie accidentelle* qui peut être d'origine intra-rénale, ou provenir d'un segment sous-jacent des organes urinaires; enfin, il peut y avoir des formes mixtes.

Dans l'albuminurie accidentelle, la proportion d'albumine contenue dans l'urine est toujours très faible, parce que l'urine, en dehors du cas d'une hémorrhagie d'ailleurs très rare, n'est jamais mélangée qu'à une quantité de liquide albumineux étranger trop faible pour y introduire beaucoup d'albumine. Dans l'albuminurie rénale et, par suite, dans la forme mixte, l'albumine peut ne se rencontrer qu'en très minime quantité, mais peut être assez abondante pour que l'urine se transforme par la coction en un magma gélatineux.

L'ALBUMINURIE RÉNALE PURE est la plus importante et la plus fréquente des diverses formes d'albuminurie. Le mécanisme exact de sa production est encore inconnu; si, à l'état normal, le revêtement épithélial des tubes de Malpighi

(1) Peterssen, *Jahrb. f. Thierch.*, t. XXI, p. 408 et 409, 1891.
(2) Huppert, *Anal. des Harns*, de Neubauer et Vogel, 1890, p. 260.
(3) Malfatti, *Zulzer's Intern. Centralbl.*, t. I, p. 66.
(4) Lire tout particulièrement, sur ce sujet, le beau chapitre de Thomas, sur la signification médicale de l'albumine urinaire, en général, pour le médecin, dans Neubauer et Vogel, *Anal. des Harns*, 1890, t. II, p. 15 à 41.

s'oppose au passage de l'albumine du sang avec le liquide salin qui va constituer l'urine, il est probable que l'albuminurie peut provenir de la non-intégrité physiologique de cet épithélium ; mais la pression normale du sang à l'intérieur du glomérule, ainsi que la composition de ce liquide physiologique, doivent entrer encore en ligne de compte, ainsi qu'on le verra. En effet, l'observation clinique montre que l'albumine passe dans l'urine dans les conditions diverses que nous allons étudier.

1° Lésion glomérulaire

Les éléments du glomérule rénal, épithélium ou peloton vasculaire, seuls ou en même temps que les parties les plus voisines des canaux urinifères, sont atteints d'une lésion du tissu interstitiel, c'est-à-dire des modifications de la néphrite aiguë ou chronique ou de la dégénérescence amyloïde qui constituent les plus fréquentes des affections réunies sous l'ancienne et insuffisante dénomination de « maladie de Bright » ; on se trouve, dès lors, en présence d'une ALBUMINURIE NÉPHRÉTIQUE à laquelle concourent primitivement la lésion glomérulaire et, en second lieu, les modifications consécutives dans la pression et la composition du sang du réseau capillaire intraglomérulaire.

Les caractères particuliers de cette forme sont : présence continue et constante, dans l'urine, d'une forte proportion d'albumine, de cylindres épithéliaux et de débris épithéliaux plus ou moins dégénérés provenant des canalicules urinifères, avec ou sans éléments du sang. Les modifications de pression et de composition du sang sont manifestées par l'hypertrophie du ventricule gauche du cœur et par de l'hydropisie.

La gravité de l'affection dépend d'un certain nombre de circonstances, parmi lesquelles on doit mentionner, surtout au point de vue physiologique, les conséquences pour l'organisme de pertes plus ou moins considérables d'albumine. En effet, le sang contenant environ moitié de son poids de sérum à 80 grammes d'albumine p. 1.000, sur 12 kilogrammes de sang, l'adulte possède environ 6 kilogrammes de sérum contenant $80 \times 6 = 480$ grammes d'albumine ; si l'on suppose l'existence d'une albuminurie d'intensité moyenne éliminant quotidiennement 10 grammes d'albumine par les urines, on voit qu'en dix jours la maladie occasionne une perte de 100 grammes et ramène le titre du sérum à $\frac{480 - 100}{6} = 64$ p. 1.000 d'albumine, ce qui correspond à un degré moyen d'hydrémie. Au bout de vingt-six jours, le titre du sérum serait abaissé à 37 p. 1.000, nombre minimum observé par Becquerel et Rodier dans l'hydrémie la plus forte. De là la gravité extrême de ces albuminuries aiguës, rares heureusement, avec fièvre, détérioration de l'appétit et des fonctions digestives qui ne permet plus de compenser les pertes de l'économie, tandis que, grâce à une alimentation azotée suffisante, les malades apyrétiques, qui conservent leur appétit et digèrent bien, peuvent supporter pendant des mois et même des années une albuminurie assez forte sans symptômes apparents. Il suffit de remarquer, pour avoir l'explication du fait, que comme 100 grammes de viande contiennent de 15 à 20 grammes d'albuminoïdes qui, bien digérés, passent à peu près intégralement dans le sang sous forme d'albumine soluble, la perte quotidienne de

10 grammes d'albumine peut être compensée par l'ingestion d'environ 50 grammes de viande ou de tout autre aliment albumineux équivalent.

Tandis qu'à l'état aigu, sauf dans les cas très légers, l'albuminurie néphrétique donne lieu à une sécrétion continue de l'albumine, elle peut être intermittente dans les formes chroniques légères.

2° Modification de la pression sanguine dans le glomérule

L'albumine peut passer dans l'urine à la suite de modifications apportées à la circulation du sang dans les reins et de la transfusibilité plus grande qui en résulte pour les parois des vaisseaux qui participent à la dialyse urinaire. Ces modifications peuvent avoir une origine tantôt mécanique, tantôt chimique, d'autrefois aussi nerveuse, et tenir à la fois de plusieurs de ces origines. Il ne s'ensuit pas que, dans cette forme d'ALBUMINURIE MÉCANIQUE, les glomérules soient exempts de toute lésion histologique ; celle-ci est, au contraire, fréquente, mais très minime et insuffisante pour expliquer le passage de l'albumine ; elle n'est, d'ailleurs, que secondaire et consécutive à la modification de la circulation sanguine.

L'inactivité ou inertie dialytique de l'épithélium glomérulaire à l'égard de l'albumine peut être modifiée par des variations de pression sanguine; mais alors que, pendant longtemps, on n'a admis comme cause de l'albuminurie mécanique que l'augmentation de pression artérielle dans les glomérules, on est conduit aujourd'hui à reconnaître également l'influence manifeste de la diminution de pression.

Runeberg (1) attribue la filtration de l'albumine à une plus grande perméabilité de l'épithélium qui recouvre les vaisseaux dans le glomérule, laquelle laisse passer des particules albumineuses en suspension dans le sérum sanguin et qui vont à l'urine; cette augmentation de perméabilité dans le rein primitivement sain est provoquée par une importante diminution dans la différence primitive entre la pression du sang dans le glomérule et la contrepression inverse dans le canalicule urinifère, de telle sorte que l'albuminurie peut être à la fois la conséquence d'une diminution de pression sanguine dans le glomérule et d'une augmentation de pression dans le tube urinifère.

Bamberger (2) invoque à la fois le ralentissement du courant sanguin dans les vaisseaux du rein et des perturbations vasomotrices qui peuvent aboutir à une augmentation de pression.

Grützner (3) fait observer avec raison que toute perturbation dans la circulation sanguine ne doit pas nécessairement retentir sur le rein, dont les vaisseaux possèdent une certaine indépendance et peuvent, quand la pression sanguine diminue, approvisionner cependant l'organe d'une quantité de sang suffisante pour assurer et maintenir l'intégrité de son fonctionnement. Ce n'est qu'à la suite de troubles de circulation d'intensité et de persistance suffisante que se manifeste l'albuminurie.

(1) Runeberg, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXIII, p. 41 et 225, 1879.
(2) Bamberger, *Vien. med. Wochensch.*, 1881, n° 7.
(3) Grützner, *Pflüger's Archiv.*, t. XXIV, p. 462.

Voici, d'ailleurs, résumée très succinctement d'après Thomas, la liste des formes diverses d'albuminurie que l'on a rattachées à une modification des vaisseaux sanguins du rein :

Alb. *par hypérémie artérielle du rein* avec sang et cylindres, par action secondaire de matières toxiques telles que : cantharidine, essence de moutarde, huile de cade, essence de térébenthine, nitre (Bartels).

Alb. *par substances toxiques* agissant directement sur les parois des capillaires du rein : chloroforme et anesthésiques divers (Hegar et Kaltenbach), phénol, acide salicylique, iode (Jacubasch), pétrole, styrax (Lassar et Unna), acide oxalique (Frankel), phosphore, arsenic, antimoine, plomb, acides minéraux, alcool, acides biliaires (ictère); affections bactériennes diverses : infection néphrétique de la rougeole, de la diphtérie (90 p. 100 des cas, Koloman Szegö) (1), de la variole, de la scarlatine, du typhus, des fièvres récurrentes.

Dans la narcose chloroformique, Stokvis (2) a constaté de l'albuminurie trente-trois fois sur cent, et quarante-huit fois sur cent après usage de l'éther ; le plus souvent l'albumine passe déjà dans la première émission qui suit l'opération chirurgicale. Il s'agit là d'une véritable néphrite toxique, manifestée par la présence fréquente de cylindres urinaires (12,12 p. 100 après chloroformisation, 27 p. 100 après emploi de l'éther), laquelle disparaît complètement en deux ou trois jours, et dont l'intensité paraît dépendre de la quantité de narcotique inhalé et de la durée de la narcose.

Alb. *par hypérémie veineuse des reins*, consécutive à une maladie du cœur ou des poumons, à des phénomènes de compression (grossesse, tumeurs), de thrombose, etc.

Alb. *par ischémie rénale*, dans le choléra asiatique, l'entérite suraiguë (Fischl, Abeille), le choléra infantile (Kjellberg).

Alb. *par occlusion prolongée des uretères*, provoquée par des calculs (Bartels) et corroborant la théorie de Runeberg.

Alb. *par bains froids* (Johnson, 1873), — *par compression artificielle du thorax* (Schreiber, 1885), — *après accès épileptique* (M. Huppert, 1874), — *par influence nerveuse ancienne* (Ultzmann, 1881 ; Fürbringer, Schiff, Longet, Cl. Bernard, Liouville, etc.).

Alb. *des nouveau-nés* (Virchov, 1856; Dorn, Martin et Rudge, 1876; Ultzmann, 1881, etc.).

Alb. *des enfants et jeunes gens*, transitoire; maximum d'albumine : 0,1 p. 100 (Gull et Dukes).

Alb. *des femmes enceintes et des parturientes*, 58 fois (dont 22 avec cylindres) sur 1127 femmes enceintes (L. Meyer, 1889).

Alb. *des adultes sains* (Vogel, Fürbringer, Ultzmann, Leube, Posner, Péterssen ; 0,1 p. 100 d'albumine au maximum).

Alb. par *violent travail musculaire et sueur* (Leube ; 0,1 p. 100 au maximum).

Alb. par *situation mécanique du corps accidentelle* (Bartels, Vogel).

Alb. *par état fébrile*, avec globuline et peptone (Gerhardt, 1871 ; Senator, Leh-

(1) Koloman Szegö, *Jahr. f. Th.*, t. XXI, p. 411, 1891.
(2) Stokvis, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 576, 1893.

mann), à distinguer de l'albuminurie par infection néphrétique consécutive aux maladies exanthémiques.

Alb. *concomitante de la lipurie* ou chylurie.

Alb. *avec hémoglobinurie.*

Sauf dans les deux premières formes où la proportion d'albumine est plus ou moins considérable, le chiffre maximum ne dépasse pas, dans toutes les autres, 0,1 p. 100 ; elle peut même être si faible, dans certains cas (adultes sains, bains froids, travail excessif), qu'il y a lieu alors d'en discuter la réalité (voir albumine physiologique, p. 985).

3° Albuminurie essentielle ou hématogène

Enfin, quand l'urine contient de l'albumine, alors que l'on ne constate ni lésion glomérulaire, ni modification de la pression sanguine, et que l'on ne peut en expliquer le passage à travers le rein que par quelque changement dans sa diffusibilité ou dans la composition du sang, on est en présence d'une ALBUMINURIE ESSENTIELLE OU HÉMATOGÈNE.

Se basant sur ce que le sang est plus aqueux dans une albuminurie déjà ancienne et dans d'autres troubles de nutrition, on a voulu rattacher l'albuminurie essentielle à la présence d'un sérum plus riche en eau, ce qui, d'ailleurs, n'a jamais été observé au début de la maladie. Et si l'albuminurie n'est pas rare chez les animaux à la suite d'injection d'eau dans les vaisseaux, elle tient alors à des troubles de circulation provoqués par l'injection ou à la dissolution des globules rouges, auquel cas l'urine contient de l'hémoglobine.

Stokvis (1) a démontré expérimentalement que l'appauvrissement du sang en chlorure de sodium ne produit pas l'albuminurie, comme l'avaient dit Wundt et Rosenthal, et il conteste même qu'on puisse constater, chez l'homme, dans des conditions pathologiques, un degré de dilution du sang tel qu'il amène une dissolution partielle des globules rouges et l'hémoglobinurie.

On a obtenu l'albuminurie par injection dans le sang d'une albumine qui lui est étrangère ; et de nombreuses expériences montrent qu'une variété d'albumine qui ne se trouve pas dans le sang normal passe rapidement dans les urines après son injection (Berzelius, Cl. Bernard, Adams, Creite, Brown-Sequard, Sée, etc.).

Les travaux plus récents de Grützner (2) semblent indiquer que l'état de la circulation dans les reins joue le principal rôle dans ces expériences ; il compare l'albumine injectée à une solution gommeuse de même fluidité qui, après sa pénétration dans le sang, trouble la circulation dans le rein et modifie d'une manière pathologique l'activité de l'organe ; d'ailleurs, Lehmann a démontré, dès 1864, que la quantité d'albumine urinaire dépasse celle qui a été injectée, ce qui est loin de prouver que celle-ci est rejetée en sa qualité de matière étrangère au sang.

De cette longue discussion il résulte, au point de vue de l'existence réelle d'une

(1) Stokvis, *Journ. de Brux.*, 1867.
(2) Grützner, *Pflüger's Archiv*, t. XXIV, p. 463.

véritable albuminurie hématogène ou essentielle, chez l'homme, qu'aucun cas n'en a encore été observé et qu'elle doit être considérée comme de la *pseudo-albuminurie*, dans les conditions expérimentales où on l'a provoquée chez les animaux, ce qui nous conduit à la formule suivante énoncée par Thomas :

La sérumalbuminurie rénale véritable est due, soit à des altérations histologiques du tissu rénal, soit à des variations de la pression sanguine à l'intérieur du glomérule, quelquefois aux deux simultanément. L'albuminurie (légère) a pu être observée chez l'homme sain, mais il n'y a pas d'albuminurie physiologique réelle.

Thomas subdivise l'albuminurie, d'après les quantités d'albumine excrétées dans les vingt-quatre heures, en trois catégories : — La perte est *peu importante* (mais non insignifiante) et presque sans influence sur la composition du sang et la nutrition générale quand elle est inférieure à 2 grammes, — d'*importance moyenne* pour 6 à 8 grammes par jour, — *considérable* quand elle dépasse 10 à 12 grammes.

Des quantités de 20 grammes et plus sont énormes, exceptionnelles, et ne se maintiennent que rarement longtemps; $28^{gr},3$ est le maximum que Vogel ait observé parmi un grand nombre de recherches.

SÉRUMGLOBULINE

(PARAGLOBULINE, SUBSTANCE FIBRINOPLASTIQUE)

Conditions d'apparition dans l'urine, signification pathologique. — On peut dire aujourd'hui que toute urine albumineuse contient de la sérumglobuline à côté de la sérumalbumine. Le fait, découvert d'abord par Lehmann, contesté par Gerhardt, a été confirmé ensuite pleinement par Edlefsen (1) qui, dans trente et un cas d'albuminurie, a trouvé les deux corps constamment associés, puis par Senator (2) qui, à la différence du précédent observateur, n'a pas constaté une proportionnalité constante entre les deux variétés, mais un rapport essentiellement variable suivant la nature de l'affection rénale, la dégénérescence amyloïde donnant l'urine la plus riche en globuline. D'ailleurs, Edlefsen a fait observer que, du moment que l'albumine du sang peut passer dans l'urine, on ne voit pas pourquoi la sérine, seule entre les diverses matières albuminoïdes du sang, transfuserait; et Lehmann a démontré que la réaction acide de l'urine n'apporte aucun obstacle au passage de la globuline.

Hammarsten, dans une longue série de recherches inédites, n'a constaté que dans des cas très rares la présence d'une trace seulement de sérumglobuline, et une fois seulement, sur quarante cas, la globuline sans sérine. Il est donc extraordinaire que Pétri (3) n'ait trouvé que treize fois la globuline sur quarante et un cas d'albuminurie, et deux fois seulement sur quinze cas de dégénérescence amyloïde.

La sérumglobuline accompagnant toujours la sérine dans l'urine, il en résulte pour elle une valeur diagnostique nulle ; elle peut avoir une certaine impor-

(1) Edlefsen, *D. Arch. f. klin. Méd.*, t. VII, p. 67.
(2) Senator, *Virchow's Archiv*, t. LX, p. 476, 1874.
(3) Petri, *Dissert. Berlin*, 1876.

tance quand elle se combine au fibrinogène excrété en même temps qu'elle, pour donner un coagulum de fibrine dans l'urine. Edlefsen croit que, outre quelques coagulums de fibrine pure visibles à l'œil nu qui se forment dans la vessie et se retrouvent dans les sédiments urinaires, les produits de la coagulation constituent les cylindres urinaires, de telle sorte que la paraglobuline en solution dans l'urine représente l'excès de cette matière non utilisé dans la production de la fibrine.

FIBRINE

Conditions d'apparition dans l'urine, signification pathologique. — La présence de la fibrine dans l'urine résulte du mélange à celle-ci d'un liquide renfermant ses éléments générateurs. Ce liquide ne peut être que le plasma du sang, dont l'épanchement a lieu le plus souvent dans le rein, mais peut aussi se produire en un endroit quelconque des voies urinaires.

La fibrine résultant de l'union du fibrinogène dissout dans le plasma sanguin avec la sérumglobuline ou fibrinoplastique des globules blancs sous l'influence du ferment de Schmidt, celui-ci s'extravasant avec la paraglobuline, hors des globules blancs, quand le sang est sorti de ses vaisseaux, il en résulte que l'urine qui contient de la fibrine doit renfermer de la sérumglobuline ou paraglobuline en dissolution.

La matière fibrineuse peut se trouver dans l'urine soit coagulée, soit en dissolution. Coagulée, elle se présente sous forme de filaments ou de flocons incolores, compacts ou gélatineux, comme dans la chylurie ou à la période finale du croup et de la diphtérie. Quand elle est en solution, elle se coagule postérieurement à l'émission de l'urine, tantôt en flocons adhérents aux parois du vase, tantôt dans toute la masse du liquide qui prend une consistance gélatineuse ; l'urine spontanément coagulable est très rare et a été observée dans les pays exotiques, au Brésil et à l'Ile de France, où elle accompagne la chylurie endémique.

La fibrinurie a été également constatée dans un cas de maladie de Bright, par Vogel, puis par Müller, après application de vésicatoires et absorption de cantharidine, par Senator (1).

La fibrine est le plus souvent accompagnée de globules rouges qui indiquent son origine, au moins pour une partie, si elle est relativement très abondante comme dans la chylurie (voir p. 849).

ALBUMOSES OU PROPEPTONES

Sous le nom d'albumoses (1), on comprend aujourd'hui des produits intermédiaires entre l'albumine et la peptone formés pendant la digestion pepsique et

(1) Senator, *Virchow's Archiv*, t. LX, p. 490, 1874.
(2) C'est aux travaux de Kühne et de ses élèves que l'on doit les connaissances

pancréatique des matières albuminoïdes, ainsi que dans l'action, sur celles-ci, des acides, de l'eau surchauffée, de solutions salines, etc. C'est la *propeptone* de Schmidt-Mülheim ; les α- et β-peptone et la métapeptone de Meissner ne sont que des albumoses. Comme pour les peptones, on peut dire que chaque matière albuminoïde donne une albumose particulière, les diverses albumoses ne différant cependant que par certains points l'une de l'autre.

Propriétés des albumoses. — Les recherches de Kühne et Chittenden ont établi que les produits de la digestion des matières albuminoïdes contiennent trois albumoses : l'*hétéro-*, la *proto-* et la *deutéroalbumose*. Sans étudier en détail toutes leurs propriétés communes et distinctives, disons seulement que les albumoses sont solubles dans l'eau, les acides et les alcalis dilués, que ces solutions sont lévogyres, non dialysables, précipitées par l'acide nitrique, picrique, métaphosphorique, ferrocyanhydrique (acide acétique plus cyanure jaune) ; ces précipités se dissolvent à chaud pour reparaître à froid. Les mêmes solutions sont précipitées encore par le sulfate d'ammonium ajouté jusqu'à saturation. L'alcool ne précipite que les solutions neutres.

Kühne et Huppert ont reconnu que l'albumose qu'ils ont trouvée dans l'urine est identique à l'hétéroalbumose.

L'urine étudiée par Kühne (1) était très *acide*, se troublait par la chaleur entre 43° et 50° ; le précipité dissous à l'ébullition se reformait par le refroidissement ; l'acide nitrique produisait un précipité soluble à chaud, insoluble à froid. Le liquide donnait les réactions de Millon et du biuret et précipitait à froid par le tanin, l'acide picrique, l'acide ferrocyanhydrique, le mélange de sel marin à saturation et d'acide acétique, etc. L'albumose précipitée complètement par l'alcool fort, lavée à l'alcool absolu, se redissolvait intégralement dans l'eau froide. Traitée par quelques gouttes de soude (le carbonate ne donne pas la réaction), puis filtrée, l'urine neutralisée ensuite par l'acide acétique donnait un précipité d'albuminate sodique soluble à chaud et reparaissant à froid, comme le fait l'hétéroalbumose dans les mêmes conditions.

Voici maintenant les caractères de l'urine observée par Huppert : liquide à réaction *alcaline* au moment de l'émission, se troublant par la chaleur (entre 53° et 59°) après acidulation légère par l'acide acétique, devenant laiteuse par le refroidissement et s'éclaircissant presque complètement à l'ébullition ; après refroidissement, précipité floconneux, abondant, occupant environ un quart du volume total. L'urine diluée au cinquième donnait des réactions aussi intenses que le liquide non dilué. Quant aux divers réactifs de coagulation, ils se comportaient comme avec une solution alcaline d'albumose.

Neumeister (2) a indiqué un procédé qui permettrait la séparation des diverses albumoses de la digestion qui pourraient passer dans l'urine.

Conditions d'apparition dans l'urine, signification pathologique. — L'albumose n'existe jamais qu'en faible proportion dans l'urine, et d'une façon qui semble le

actuelles sur les albumoses ; consulter à ce sujet, tout particulièrement : Kühne et Chittenden, *Zeitsch f. Biol.*, t. XX, p. 11 ; t. XXII, p. 409 ; t. XXV, p. 358.

(1) Kühne, *Zeitsch. f. Biol.*, t XIX, p. 211.

(2) Neumeister, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 282, et t. XIV, p. 267.

plus souvent passagère; cependant, comme pour la glucose, on observe quelquefois une seconde forme continue d'albumosurie.

On ignore l'origine exacte de l'albumose urinaire; elle apparaît sans doute dans les mêmes conditions que la peptone qu'elle accompagne souvent et avec laquelle elle peut alterner; mais elle peut provenir, comme la peptone d'ailleurs, de l'action des bactéries sur l'albumine de l'urine abandonnée au repos.

On ne connaît encore qu'avec bien peu de certitude les rapports de l'albumosurie avec les diverses maladies.

L'albumosurie *continue*, toujours symptomatique, d'après Kahler (1), des tumeurs myéliques multiples des os, n'a été observée que trois fois dans l'ostéomalacie, par Bence-Jones (1848), par Kühne (1883) (2), enfin par Huppert (1889) (3). Un quatrième cas, signalé par Stokvis (4), est relatif à une ostéoporose avec sarcomes multiples, enfin le dernier, de Ribbinck (5), est relatif à un ostéosarcome.

Les cas d'albuminosurie *transitoire* sont plus nombreux : l'albumose faisant partie du sperme a été trouvée naturellement dans l'urine mélangée de sperme (Noorden et Posner); absente constamment dans l'urine de l'ostéomalacie même la plus grave (Kahler, Langendorff et Mommsen, Bence-Jones et von Jaksch), ainsi que dans le rachitisme (von Jaksch), on l'a trouvée dans la dermatite, la pneumonie croupale, l'abcès du foie, l'ulcère intestinal, la péritonite carcinomateuse, la néphrite, la paramétrite, l'endocardite, la phtisie, la carie péripleurétique, la coxalgie reséquée, etc. (Senator et Ter-Gregoriantz), la scarlatine et la rougeole (Lœb), l'urticaire (Leube), l'atrophie jaune aiguë du foie (Rosenheim), une grossesse molaire (Kottnitz), les maladies cérébrales (Köppen, Fürstner), l'albuminurie intermittente (Senator).

Köppen a observé souvent l'apparition de l'albumose avant l'albuminurie, dans les affections cérébrales dont elle paraît être le signe précurseur.

Elle a été trouvée dans l'urine de cobayes enduits de pétrole avant l'établissement de l'albuminurie franche (Lassar), et dans celle d'autres animaux de même espèce après injection sous-cutanée de glycérine (Jitta).

La *proportion* d'albumose que peut contenir l'urine varie beaucoup suivant les circonstances; ainsi, tandis que Kühne a eu entre les mains une urine tellement riche qu'une partie de l'albumose ne pouvait pas se tenir en dissolution, Bence-Jones n'en trouvait que 6,7 p. 100 et Huppert descendait à 0,3 p. 100.

PEPTONES

On connaît aujourd'hui deux espèces de peptones : — 1° celles qui constituent la partie des produits de la digestion des albuminoïdes vrais dont la solution, en

(1) Kahler, *Prag. med. Wochensch.*, t. V, 1889.
(2) Kühne, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XIX, p. 209, 1883, et t. XX, p. 40, 1884.
(3) Huppert, *Prager med. Wochensch.*, 4, 1889.
(4) Stokvis, *Jahr. f. Thierch.*, 1891, p. 413.
(5) Ribbinck, *Diss. Amsterdam*, 1892, et *Jarh. f. Th.*, 1892, p. 491.

présence d'un sel neutre, n'est pas précipitée par l'acide ferrocyanhydrique : ce sont les peptones de Brücke ; — 2° celles qui forment la partie de ces produits non précipitable par saturation de leur solution au moyen du sulfate d'ammonium : ce sont les peptones de Kühne.

D'après ce que l'on sait des albumoses, il semble que les peptones de Brücke devraient représenter un mélange, en proportions variables, de peptones de Kühne et d'albumoses (deutéro- et protoalbumose), ce qui est complètement en désaccord avec les propriétés de la peptone de Kühne. D'ailleurs, on ne sait pas si la peptone de Brücke contient réellement de l'albumose, et, d'autre part, le sulfate ammonique ne permet pas de séparer de la peptone de Kühne la deutéro-albumose qui provient de la proto-albumose.

Conditions d'apparition dans les urines, signification pathologique. — Le sang normal ne contenant pas trace de peptone, il est évident que l'urine normale doit en être également exempte, ainsi que l'ont démontré successivement Stokvis, Lehmann, Hofmeister (1), Leube, Plosz, Drosdorff et tant d'autres. Quand la peptone prend naissance en grande quantité en un point quelconque de l'économie par la décomposition de tissus organisés physiologiques comme le foie, l'utérus, ou pathologiques comme les néoplasmes ou les exsudats riches en éléments cellulaires (pus), elle transfuse de son lieu de production dans le sang, et de là dans l'urine. Cette décomposition doit atteindre un degré tel que la peptone déversée dans le sang puisse, après s'être diffusée dans tout l'organisme, arriver en quantité suffisante au filtre rénal ; il y a là une condition *sine qua non* de la peptonurie.

Ce n'est que sous des influences pathologiques assez rares que la peptone passe dans l'urine, et les conditions de son apparition n'ont rien de commun avec celles de la sérine et de la globuline ; jamais elle n'est la conséquence d'une néphrite ou de troubles de la circulation rénale, du moins elle n'apparait alors qu'à côté des albumines citées ; il y a donc *peptonurie avec ou sans albuminurie concomitante.* Maixner, à qui l'on doit des recherches si nombreuses et si soignées sur la peptonurie, nie toute relation entre les deux corps ; au cas ou peptone et sérumalbumine transsudent ensemble, leur apparition est due à deux processus simultanés, mais absolument distincts et sans rien de commun. Rappelons cependant que Senator prétend que la peptone se trouve dans toute urine albumineuse, et que Petri dit en avoir constaté la présence dans la majeure partie des cas de maladies du rein.

Rien ne prouve l'identité de la peptone urinaire et des peptones de la digestion (Maixner) ; elle paraît identique avec celle des collections purulentes.

On a depuis longtemps tenté une classification de la peptonurie ; mais, outre que les divers groupes constitués ne sont pas toujours délimités par une ligne de démarcation suffisamment nette, ils ne permettent pas d'y faire rentrer tous les cas très divers de peptonurie qu'on a pu observer. Voici cette classification :

1° *Peptonurie pyogène.* — Se produit quand il y a, en un endroit quelconque de l'organisme, un foyer purulent, et que le pus, riche en peptone, stagne long-

(1) Hofmeister, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IV, p. 253, 1880.

temps ou s'épanche brusquement dans une cavité à vaste surface permettant la résorption ; les peptones résorbées par le sang vont ensuite aux urines.

Cette forme a été observée dans la pneumonie croupale, la pleurésie purulente, la bronchorrhée, la fonte purulente des poumons tuberculeux, les abcès profonds, la méningite suppurée (1), la méningite cérébro-spinale épidémique (Maixner) (2), le rhumatisme articulaire aigu (assez rarement), la septicémie avec foyers purulents, dans un cas de rupture de kyste ovarique purulent (von Jaksch) (3), dans l'ostéite purulente (Wassermann) (4), la pleurésie chronique, l'angine, le rhumatisme musculaire, la parotidite (Pacanowski) (5), la péritonite et la pleurésie purulentes (Brieger) (6).

La *peptonurie puerpérale*, qui apparaît dès la seconde moitié du jour de l'accouchement pour disparaître au plus tard au douzième jour suivant [Fischel (7), Biagio (8)], se rattache sans doute à la précédente.

Cependant Fischel a constaté la présence fréquente de la peptone en petite quantité dans l'urine des femmes enceintes à partir de la huitième semaine avant l'accouchement, sans en trouver la cause. La proportion de peptone était plus forte dans un cas d'utérus gravide avec fœtus mort observé par Kottnitz (9).

2° La *peptonurie entérogène* que Maixner attribue au passage direct de la peptone de l'intestin dans le sang à travers la paroi privée par places de muqueuse, a été constatée dans le typhus abdominal (Maixner), à la période de défervescence des maladies exanthémiques diverses: typhus abdominal, typhus exanthémique, variole, rougeole, érysipèle, etc... (Pacanowski), dans le typhus et la malaria (Grocco) (10).

3° La *peptonurie hématogène*, qui est consécutive à l'extravasation du sang sous la peau et résulte soit de la résorption des globules du sang, soit de troubles de nutrition analogues à ceux de l'embolie, s'observe dans le scorbut (von Jaksch), le purpura hemorrhagica (Grocco), les ecchymoses traumatiques (Pacanowsky), après injection sous-cutanée de gaïacol ou ingestion d'antipyrine (Piccinini) (11).

4° La *peptonurie hépatogène* est causée par la destruction des éléments cellulaires du foie dans la cirrhose (Brieger) et l'atrophie aiguë (Brieger, Schultzen et Riess) (12), l'hépatite interstitielle, le carcinome (Stadelmann) (13), la tuméfac-

(1) Application au diagnostic différentiel d'une méningite suppurée et d'un cholestéatome voisin de l'oreille interne, pouvant également expliquer les accidents cérébraux observés (Senator, *D. med. Wochensch.*, 1895, p. 217).
(2) Maixner, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. VIII, p. 234, 1884.
(3) Von Jaksch, *Zeistch. f. klin. Med.*, t. VI, p. 413, 1882.
(4) Wassermann, *De la peptonurie*, thèse inaugur. Paris, 1885.
(5) Pacanowski, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. IX, p. 429, 1885.
(6) Brieger, *Ueber das Vorkommen von Pepton im Harn*, Diss. Breslau, 1888.
(7) Fischel, *Centralbl. f. Gynæk.*, 1889, p. 27.
(8) Biagio, *Centralbl. f. Gynækol.*, 1887, p. 529.
(9) Kottnitz, *Deutsch. med. Woch.*, 1888, p. 613.
(10) Grocco, *Annali univ. di medic.*, août 1884.
(11) Piccinini, *Ann. di chim. e di farm.*, t. XVIII, p 330, 1893.
(12) Schultzen et Riess, *Chem. Centralbl.*, 1869, p. 681.
(13) Stadelmann, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 526, 1883.

tion du foie dans des maladies apyrétiques (Bouchard) (1), l'empoisonnement aigu par le phosphore, accidentel (Schultzen et Riess, Maixner, von Jaksch, Harnack, Robitschek (2) ou expérimental (Fischel) (3), l'injection de la lymphe de Koch (Stokvis).

5° Enfin la *peptonurie carcinomateuse*, que Maixner a observée dans un cas de cancer intestinal, Pacanowski dans des cancers de l'œsophage, du rectum et de l'utérus, et Brieger dans des cancers de l'œsophage, du duodénum et de l'intestin, mais non de l'utérus, du cerveau, du foie, de la glande mammaire, du péritoine, etc. Pacanowski rattache la peptonurie à la diathèse cancéreuse quel que soit son siège, tandis que Maixner prétend qu'elle est spéciale au cancer de certaines régions, particulièrement du tube digestif, ce qui est conforme aux résultats des observations de Brieger.

Le peptonurie accompagne souvent les troubles de la digestion et particulièrement la dilatation de l'estomac (Bouchard).

Malgré l'augmentation considérable du nombre des globules blancs, la leucémie ne provoque pas la peptonurie (von Jaksch, Senator) qui, par contre, apparaît assez fréquemment chez les aliénés (Senator).

Dans la néphrite, la peptone n'accompagne jamais les diverses albumines du sérum (Huppert); cependant elle passe dans l'urine des diverses complications de la scarlatine (Arslan-Ervant) (4).

Maixner a dosé la peptone à l'aide de la méthode colorimétrique de Hofmeister, et trouvé que sa proportion varie dans de très grandes limites, même pour une seule maladie; ainsi l'empyème a donné de 0gr,66 (4gr,96 pour 24 heures) à 0gr,065 p. 100, une pneumonie croupale de 0gr,69 à 0,76 p. 100 ou 4 grammes au moins dans les vingt-quatre heures; il a trouvé de 0,33 à 0,74 p. 100 dans une péritonite suppurée.

La recherche et l'extraction des peptones se font au moyen des procédés imaginés par Hofmeister (5) qui précipite la peptone de Brücke par l'acide phosphotungstique et celle de Kühne par le tanin. Arslan-Ervant opère beaucoup plus simplement; il élimine l'albumine par la coction ou le ferrocyanure de potassium acétique, puis ajoute, à 5 centimètres cubes du filtratum, 10 gouttes d'acide acétique et autant du réactif suivant : $HgCl^2$ 1 gramme, IK 3 grammes, pour eau 60 grammes ; il considère comme formé par de la peptone le précipité qui prendrait naissance dans ces conditions et serait insoluble dans de l'alcool absolu.

Dans sa thèse inaugurale sur l'albumosurie et la peptonurie, Sens (6) s'est attaché à rechercher si la peptonurie existe réellement; l'auteur considère, comme seules vraies peptones, les peptones de Kühne non précipitables par saturation de leur solution au moyen du sulfate d'ammonium qui élimine, au contraire, les albumoses. Ses recherches ont porté sur l'urine des suppurations,

(1) Bouchard, *Union médicale*, 1886, p. 136-137.
(2) Robitschek, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 616, 1893.
(3) Fischel, *Centralbl. f. Gynækol.*, 1889, p. 420.
(4) Arslan-Ervant, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLV, p. 133, 1893.
(5) Hofmeister, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 253, 1880.
(6) Sens, Ueber Albumosurie und Peptonurie, *Ing. Dissert.*, Berlin 1892, et *Jahr. f. Th.*, 1892, p. 491.

dégénérescences et décompositions des tissus (pneumonie croupale, phtisie avec crachats abondants, pleurésie purulente et séreuse, pyopneumothorax, pérityphlite, néphrite hémorrhagique, etc.). Il élimine d'abord la majeure partie des albumoses par l'ébullition avec le mélange d'acétate de soude et de chlorure ferrique, précipite le filtratum par le tanin, dissout le précipité dans la baryte et le fait bouillir, filtre à nouveau, neutralise le liquide par l'acide sulfurique étendu, puis le sature par le sulfate ammonique pour éliminer toute trace d'albumose, filtre encore après vingt-quatre heures, et consacre enfin le produit final à la réaction du biuret. Dans tous les cas précédemment énumérés et considérés, d'après les anciens procédés d'analyse, comme accompagnés de peptonurie, il n'a jamais pu constater dans les urines la présence de la peptone de Kühne. Les produits d'exsudations purulents et autres ne contiennent que des albumoses et non de véritables peptones que l'on devrait retrouver aussi dans l'urine à côté des albumoses ; et, par suite, la peptonurie, qui n'existe pas, doit être remplacée par le terme d'*albumosurie* qui est seul exact.

Enfin, dans une récente communication à la Société de médecine de Berlin, Senator (1) vient, après Stadelmann, Von Noorden et Sens, de soutenir que ce que l'on a pris pour des peptones n'est, en réalité, que de la propeptone ou albumose; car jamais il n'a obtenu la réaction du biuret en traitant d'abord l'urine par le sulfate d'ammonium à saturation qui précipite les albumoses. Cette propeptone lui paraît être la protalbumose plutôt que la deutéroalbumose. Le procédé de recherche qu'il préconise, pour l'examen rapide et sûr des urines, est celui de Salkowski, modification simplifiée de celui de Hofmeister, et qui consiste à soumettre à la réaction du biuret la solution sodique, faite à chaud, du précipité phosphotungstique obtenu dans l'urine.

HÉMOGLOBINE ET MÉTHÉMOGLOBINE

Ces matières colorantes de nature protéique n'apparaissent dans les urines qu'à l'état pathologique, dans les cas d'hématurie et d'hémoglobinurie ; nous avons vu, ailleurs (2), tout ce qui leur est relatif à ce point de vue spécial de leur histoire chimique. Ajoutons seulement que, dans l'hémoglobinurie paroxystique essentielle, l'urine contient non de l'hémoglobine, mais de la méthémoglobine dont Hayem (3) rattache la production à la présence, dans le sang, d'une substance toxique méthémoglobinisante encore inconnue.

DIASTASES

Jusqu'à présent, l'on a démontré la présence certaine, dans l'urine, de deux diastases : la pepsine et une sucrase. Benderski (4) dit avoir trouvé, dans l'urine

(1) Senator, *D. med. Wochensch.*, 1895, n 14, p. 217.
(2) Voir *Anal. chim. des liq. et des tissus de l'organisme*, p. 108-111.
(3) Hayem, *Soc. med. des. hôpit*, 7 juin 1895.
(4) Benderski, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XX, p. 190, 1890.

normale et dans certaines urines pathologiques, à côté des deux diastases précédentes qu'il nomme uropepsine et uroptyaline, un ferment soluble analogue, sinon identique à la trypsine, l'*urotrypsine*. Quant au ferment coagulant de la caséine ou lab, sa présence est douteuse.

Pepsine. — La pepsine existe non seulement dans l'urine normale de l'homme, mais aussi dans celle des animaux (chien, cobaye), et apparaît surtout en dehors des heures de la digestion stomacale ; ainsi, tandis que le minimum correspond toujours aux premières heures qui suivent le principal repas, on observe des maxima, le matin à jeun, avant le repas de midi, puis avant le dernier repas de la journée.

On constate la présence de la pepsine dans l'urine par le procédé suivant : on immerge pendant deux heures, dans l'urine, quelques flocons de fibrine fraîche, les retire et les lave à l'eau ; puis, on les met digérer à 40° dans de l'eau contenant 2 p. 100 d'acide chlorhydrique. La fibrine se dissout, et l'on constate dans le liquide la présence des propeptones et surtout de la peptone (Sahli) (1).

Sucrase. — Béchamp a retiré depuis longtemps, de l'urine, une diastase qui saccharifie l'amidon et qu'il a nommée *néphrozymase*. Ce ferment saccharifiant existe encore aussi bien dans l'urine de l'homme que dans celle des animaux, chiens et cobayes, et sa sécrétion maximum a lieu après le principal repas, tandis qu'on observe des minima, la nuit, avant le repas et pendant l'inanition. Comme la néphrozymase de Béchamp, il est précipité de l'urine par l'alcool.

Pour caractériser cette diastase, on peut faire réagir sur de l'empois d'amidon frais, à 40°, soit l'urine naturelle, soit la solution aqueuse du précipité qu'elle donne avec l'alcool, soit enfin les flocons de fibrine qui, par macération dans l'urine, ont fixé toutes les diastases qu'elle contient, et constater la production de sucre par la liqueur cupro-potassique.

La présence du *lab* dans l'urine, indiquée par Grützner, Holovtschiner et Helwes, est contestée par Boas (2).

(1) Sahli, *Pflüger's Archiv*, t. XXXVI, 1885.
(2) Boas, *Centr. f. d. med. Wissensch*, 1887, p. 418, et *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XIV, p. 264, 1888.

CHAPITRE XI

MATÉRIAUX INORGANIQUES DES URINES

Généralités

L'urine contient en dissolution des matières minérales, parmi lesquelles le chlorure de sodium prédomine ; à côté de lui, on trouve, en outre du chlorure de potassium, des phosphates terreux et alcalins, des sulfates de sodium et de potassium, une minime quantité de sulfates terreux, des sels ammoniacaux, enfin des traces d'acide silicique, de fer, de fluor. Outre ces éléments minéraux préexistants, les cendres qui proviennent de l'incinération de l'urine contiennent, à l'état de phosphates, sulfates et carbonates, la petite quantité des bases minérales qui étaient unies à des acides organiques (dérivés sulfoconjugués, phosphoconjugués, nitrates, oxalates, etc.).

Les sels de l'urine proviennent, pour une partie, des aliments, pour l'autre, de la désassimilation de nos tissus ; l'influence la plus manifeste sur leur proportion et leur nature est due à l'alimentation. Avec une alimentation moyenne, le poids des matières minérales excrétées dans les vingt-quatre heures oscille entre 9 et 25 grammes. Quand on supprime de l'alimentation tous les sels minéraux, les autres espèces chimiques de nature organique étant toujours absorbées en quantité suffisante, les matières minérales baissent considérablement dans les urines sans jamais disparaître complètement; celles qui continuent ainsi à être excrétées proviennent des tissus et des liquides de l'économie; la privation d'aliments minéraux se traduit par des symptômes pathologiques tout spéciaux : apathie, débilité, hébétement, paralysie des extrémités, convulsions et accès de fureur (Föster).

Le tableau suivant donne la composition, répartie entre les éléments acides et les éléments basiques, des sels minéraux contenus dans les urines des vingt-quatre heures; ses chiffres représentent une moyenne des résultats des analyses d'urines

(1) Stadelmann, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XVII, p. 433, 1885.

normales dues à Stadelmann (1). Dans la première colonne se trouvent les poids des éléments en grammes; la seconde contient la valeur, en équivalents, de ces divers poids rapportés à celui du sodium Na, celui de l'anhydride phosphorique étant calculé d'après la formule du phosphate monosodique PhO^4NaH^2.

ÉLÉMENTS	POIDS EN GRAMMES	ÉQUIVALENTS
Acide chlorhydrique HCl............	10,1265	6,3811
Anhydr. sulfurique SO^3.............	2,3157	1,3315
Anhydr. phosphorique Ph^2O^5........	3,0334	0,9827
Potassium K	2.5830	1,5194
Sodium Na	5,4780	5,4780
Calcium Ca.........................	0,0405	0,0233
Magnésium Mg.......................	0,0880	0,0843
Ammoniaque AzH^3	0,5977	0,8087

Les résultats, calculés d'une manière très originale en équivalents, dans la seconde colonne, conduisent à d'intéressantes considérations dont nous ne garderons que les suivantes : tandis que la somme des équivalents acides est de 8,6953, celle des équivalents basiques 7,9137, sensiblement inférieure, montre qu'une partie de l'acidité urinaire est due à un excès d'acides minéraux ; en supposant tout le sodium uni au chlore, on voit qu'il reste encore un excès d'acide chlorhydrique que l'on peut admettre combiné à du potassium.

I. — ÉLÉMENTS ACIDES DES SELS MINÉRAUX DE L'URINE

ACIDE CHLORHYDRIQUE, CHLORURES

La majeure partie du chlore contenue dans l'urine est combinée au sodium, et le chlorure de sodium ainsi excrété prend son origine, pour la presque totalité, dans le sel de cuisine dont nous additionnons nos divers aliments. La proportion de chlorure de sodium contenue dans les urines est sujette à d'assez grandes variations qui peuvent aller de 0gr,20 à 1gr,32 par heure, d'après Hegar; pour l'adulte, elle est en moyenne de 12 grammes par vingt-quatre heures (1), avec limites extrêmes ordinaires de 10 à 16 grammes, soit 0gr,176 par kilogramme de poids du corps (2).

(1) Quantité correspondante à $12 \times \frac{10}{16,5} = 7^{gr},3$ de chlore Cl.

(2) Freund et Tœpfer recommandent, quand on fait un dosage clinique des chlorures dans l'urine, d'opérer en solution acétique, pour éviter la précipitation de combinaisons argentiques d'acide urique et des bases xanthiques ; à 10 centimètres cubes d'urine, on ajoute 20 centimètres cubes d'eau, 2cc,5 de la solution ($C^2H^4O^2$ 2 p. 100 + $C^2H^3O^2Na$ 10 p. 100), et quelques gouttes d'une solution de bichromate à 10 p. 100 ; puis on dose le chlore avec la solution titrée argentique. Dans ce procédé, l'albumine ne gêne pas l'opération et ne fausse pas les résultats (*Jahr. f. Thierch.*, 1892, p. 225).

Variations physiologiques

La proportion est un peu plus faible chez la femme que chez l'homme, plus faible encore chez les enfants et les vieillards qui ne boivent pas trop.

L'abus des aliments très salés peut faire monter l'excrétion au double du chiffre précédent ; la privation de sel la fait diminuer et tomber à 2 ou 3 grammes dans les vingt-quatre heures, sans qu'il disparaisse complètement à cause de la quantité considérable emmagasinée dans les tissus et liquides et, surtout, dans le sang. Dans le cas de jeûne absolu, l'urine finit par n'en plus contenir que moins de 1 gramme pour vingt-quatre heures; ainsi, chez le jeûneur Cetti, l'excrétion de 5 grammes était descendue progressivement jusqu'à 0 gr. 6 au dixième jour (Munk) (1). La suppression complète du sel provoque, par suite de l'accoutumance, des troubles particuliers qui deviennent même de véritables souffrances si elle se prolonge trop; et, par suite de l'appauvrissement du plasma sanguin en chlorure de sodium, le pouvoir osmatique de l'albumine du sérum est modifié de telle façon qu'elle passe dans les urines.

En effet, l'élimination normale du chlorure de sodium est régie par une condition physiologique très importante, la constance de la proportion du sel contenue dans le sang (4 gr. 138, 4 gr. 148 et 4 gr. 081 p. 1000 dans trois analyses de sangs différents, Lehmann), destinée à maintenir l'intégrité histologique du globule sanguin et les propriétés osmotiques de l'albumine circulante du plasma.

L'ingestion d'une forte dose de sel, après plusieurs jours de privation absolue, est suivie de l'émission d'une urine fortement alcaline et troublée par des phosphates terreux en suspension (Gruber) (2).

L'élimination du chlorure de sodium est sujette à des variations suivant les diverses heures du jour, variations liées naturellement aux repas, mais qui sont plus surprenantes quand on sait qu'elles sont déterminées aussi par le travail physique et intellectuel. L'excrétion est plus abondante après tous les repas et montre deux maximums, l'un dans la matinée, l'autre dans l'après-diner, et un minimum pendant la nuit. L'ingestion de boissons aqueuses très abondantes produit encore une augmentation de la quantité rejetée dans un temps donné, par un phénomène d'entraînement et de lixiviation des tissus que rachète ensuite une forte diminution compensatrice.

Tandis qu'il diminue pendant le sommeil, son excrétion est notable aussi bien pendant le travail musculaire que pendant le travail cérébral qui, tous deux, stimulent l'activité du rein ; aussi est-elle beaucoup plus considérable chez les personnes qui se livrent pendant la nuit à un travail intellectuel que chez celles qui dorment. Le massage, qui n'est qu'un travail musculaire provoqué, augmente simultanément la quantité de chlorure de sodium et le volume de l'excrétion urinaire (Keller) (3).

Certains produits chlorés organiques, ingérés ou inhalés, déterminent une

(1) Munk, *Berl. klin. Wochensch.*, 1887, n° 24, p. 431.
(2) Gruber, *Maly's Jahr. f. Thierch.*, 1886, t. XVI, p. 179.
(3) Keller, *Schweiz Corrbl.*, 1889, n° 13, p. 396.

augmentation du chlore inorganique dans les urines; se comportent ainsi le chloroforme (Zeller, Kast), le chlorure de méthyle, l'acide trichloracétique, l'acide trichlorobutyrique (Levdansky), mais non le chloral, l'acide dichloracétique et le tétrachlorure de carbone qui sont sans action.

Variations pathologiques

Les modifications pathologiques qu'éprouve l'organisme retentissent souvent sur la sécrétion des chlorures qui augmentent ou diminuent suivant les circonstances.

On observe une DIMINUTION RAPIDE des chlorures urinaires dans toutes les *maladies fébriles aiguës;* dans la *fièvre continue*, elle paraît marcher proportionnellement au degré de fièvre; pendant la période aiguë de la *pneumonie*, de la *pleurésie*, de la *fièvre typhoïde*, la *scarlatine*, la *variole*, la *fièvre récurrente*, l'*atrophie aiguë du foie*, les urines sont pauvres en chlore qui peut descendre presque jusqu'à la centième partie de la proportion normale. L'excrétion se relève dès que la situation s'améliore et, pendant la convalescence, arrive même à dépasser le chiffre normal; sa courbe est parallèle à celle du volume de liquide et inverse de celle de la densité et de l'intensité de coloration de l'urine; également inverse de celle de l'urée, elle lui devient presque parallèle pendant la convalescence.

Cette diminution est due, pour la plus grande partie, à la perte d'appétit et à l'abstention d'aliments qui en est la conséquence; mais elle peut, en outre, provenir de la soustraction de chlorures au liquide sanguin par des diarrhées aqueuses (*choléra*) ou des épanchements séreux (*pneumonie, pleurésie*). Salkowski et Leube (1) ont démontré que, chez les fiévreux, cette diminution des chlorures de l'urine était corrélative d'une rétention du sel marin par les tissus du malade, sans laquelle l'excrétion épicritique observée après la chute de la fièvre, non seulement dans les cas d'exsudats dont le chlorure de sodium fait partie intégrante, mais aussi dans d'autres maladies fébriles, ne pourrait se produire avec une telle intensité; d'après A. Gautier (2), le chlorure de sodium formerait, avec les matières extractives de l'urine, des combinaisons assez stables qui restent sous cet état dans le plasma sanguin et, jusqu'au moment de la défervescence, empêchent la dialyse du chlorure de sodium à travers les reins.

Röhmann (3), qui n'admet pas une insuffisance rénale comme cause première de cette rétention, croit que l'excrétion épicritique est constituée par le chlorure qui était uni à l'albumine circulante et que la combustion de celle-ci met en liberté.

Il peut encore se faire qu'il y ait une relation directe entre la diminution de l'excrétion des chlorures éminemment solubles et dialysables et la diminution notable du volume de l'urine, dans toutes les maladies fébriles aiguës.

On constate une diminution des chlorures dans toutes les *affections rénales*

(1) Salkowski et Leube, *Lehre vom Harn.*, 1882, p. 174.
(2) A. Gautier, *Chim. biol.*, 1892, p. 641.
(3) Rohmann, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. I, p. 512.

aiguës ou chroniques accompagnées d'albuminurie ; accumulés dans les tissus, ils passent momentanément en plus grande quantité dans l'urine, en même temps que l'eau, sous l'influence des diurétiques.

Une AUGMENTATION considérable des chlorures urinaires s'observe dans tous les cas pathologiques où il y a eu, au début, une rétention du sel marin par l'organisme : c'est elle qui constitue l'excrétion épicritique des maladies fébriles aiguës dont il vient d'être parlé. Elle devient particulièrement forte en suite de la *résorption d'exsudats* ou de *liquides hydropiques* qui ont immobilisé de grandes quantités de chlorures, lesquels passent abondamment dans l'urine dès que s'établit la diurèse. C'est ainsi que Vogel a trouvé dans les urines d'un malade, pendant trois jours consécutifs, 33 grammes (correspondant à 55 de chlorure de sodium), 28 et 21 grammes de chlore.

Le *diabète insipide* est également accompagné d'une excrétion très forte des chlorures pouvant monter jusqu'à 29 grammes de chlore en vingt-quatre heures (Vogel) ; la cause n'en est pas due uniquement au volume considérable d'urine, puisque, dans le diabète sucré, Frerichs n'a pas trouvé de modification appréciable des chlorures.

Brueff (1) a vu une augmentation considérable des chlorures allant jusqu'à $29^{gr},6$ par jour dans le *prurigo*. L'*hépatite interstitielle* est également accompagnée de superexcrétion du chlore (Stadelmann) (2).

La *fièvre intermittente* seule est accompagnée d'une élimination plus considérable du chlorure de sodium pendant l'accès ; Vogel a trouvé, dans ces cas, $0^{gr},15$ de NaCl par heure, avant l'accès, $4^{gr},12$ pendant la fièvre et $0^{gr},06$ le lendemain.

Dans les MALADIES CHRONIQUES, on constate presque toujours un parallélisme entre l'ingestion du sel, l'excrétion des chlorures et le volume des urines ; mais le plus souvent, il y a diminution dans la quantité absolue, par suite d'une nutrition générale languissante et d'une alimentation rendue insuffisante par le défaut d'appétit ; il en est ainsi dans tous les *états anémiques et cachectiques*, dans la *phtisie*, le *scorbut*, la *leucémie*, la *diathèse cancéreuse*, etc. Cependant Schöpp (3) a observé, dans le cancer, une diminution manifeste de l'excrétion des chlorures comparativement à la quantité ingérée, surtout dans les cas d'ulcération des néoformations dont les produits liquides sont riches en chlore (1,15 p. 100) ; cette diminution s'accentue proportionnellement au développement du néoplasme.

L'*empoisonnement saturnin chronique* réduit les chlorures jusqu'au tiers de la quantité normale (Gaucher) (4). En général, les poisons qui provoquent la destruction des globules rouges augmentent l'excrétion des chlorures (Kast) (5).

En résumé, en se plaçant au point de vue plus spécial du médecin praticien, on peut dire que l'activité d'excrétion des chlorures est en raison inverse de la gravité de l'affection au moment considéré, dans les cas de maladies aiguës ; dans les maladies chroniques, elle renseigne sur l'état de la digestion et de la

(1) Brueff, *Wien. med. Wochensch.*, 1871, p. 552.
(2) Stadelmann, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 526, 1883.
(3) Schöpp, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1893, p. 1155 et 1213.
(4) Gaucher, *Schm. Jahrbuch.*, n° 195, p. 122.
(5) Kast, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 267, 1888.

nutrition générale qui sont encore satisfaisantes quand le chiffre des chlorures reste compris entre 5 et 10 grammes, mais dont l'insuffisance est manifestée par une chute des chlorures au-dessous de 5 grammes.

Rapport de l'urée au chlorure de sodium. — Poehl (1) a eu l'idée d'étudier les variations du rapport de l'excrétion du chlorure de sodium à celle de l'urée, dans les urines normales et pathologiques.

Chez l'individu sain, vivant dans des conditions normales, avec un régime mixte, sans exagération de la consommation de sel, le rapport en question est égal à 1/2, c'est-à-dire que l'excrétion de l'urée est double de celle du chlorure sodique.

La diminution de ce rapport et, par suite, des chlorures de l'urine est toujours liée à des états pathologiques divers, particulièrement à ceux dans lesquels les oxydations internes sont diminuées, où il y a accumulation de leucomaïnes xanthiques, créatiniques, ptomaïnes, etc., c'est-à-dire auto-intoxication plus ou moins prononcée. C'est dans ces cas que la spermine, en relevant le coefficient d'oxydation, détermine une augmentation rapide de l'excrétion des chlorures et le rapprochement du rapport précédent de la valeur normale 1/2.

Pour expliquer l'existence de ce rapport, à l'état normal, Poehl admet que l'excrétion de l'urée se fait normalement sous la forme soit du sel double [urée + chlorure de sodium + eau] ou sous celle de chlorhydrate d'urée (p. 734.)

ACIDE PHOSPHORIQUE, PHOSPHATES

L'acide phosphorique est contenu dans les urines en proportion bien moindre que l'acide chlorhydrique. Les chiffres moyens donnés par les divers auteurs sont assez variables ; l'homme adulte et bien portant excrète, en vingt-quatre heures, une moyenne d'anhydride Ph^2O^5, de 3gr,5 d'après Vogel et Huppert, de 2gr,5 (2 grammes à 3gr,5) d'après A. Gautier, 2gr,8 (2gr,5 à 3gr,5) d'après Beaunis soit, pour ce dernier, environ 0gr,044 par kilogramme de poids vif ; mais ces chiffres peuvent être notablement dépassés, par exemple à la suite d'une alimentation animale surabondante.

Un tiers environ de cet acide phosphorique est uni à la chaux et à la magnésie, et l'urine étant acide, on doit admettre, avec Liebig, qu'elle renferme les phosphates acides solubles $(PhO^4)^2CaH^4$ et $(PhO^4)^2MgH^4$, ainsi que les sels neutres solubles dans l'acide carbonique PhO^4CaH et PhO^4MgH. Ce sont ces derniers qui se précipitent quand on porte à l'ébullition une urine neutre ou peu acide ; le précipité très ténu reste en suspension dans le liquide et se redissout par addition d'une trace d'acide acétique (distinction de l'albumine). Quand on alcalinise une urine, la plus grande partie de l'acide phosphorique se précipite à l'état de

(1) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Medic.*, 1894, t. XXVI, fasc. 1 et 2.

phosphate calcique et de phosphate ammoniaco-magnésien, en entraînant la quantité totale des bases terreuses, à moins qu'il n'y ait des carbonates ou bicarbonates présents ; car la proportion de Ph^2O^5 contenue dans les urines dépasse généralement celle qui est nécessaire pour saturer la chaux et la magnésie. Il reste en dissolution du phosphate disodique PhO^4Na^2H ; c'est, d'ailleurs, le sel qui, comme on le sait depuis longtemps, se dépose en cristaux par l'évaporation spontanée de l'urine putréfiée et filtrée ; mais il ne préexiste pas dans l'urine acide, qui contient normalement le phosphate monosodique PhO^4NaH^2 (peut-être avec un peu de PhO^4KH^2) dans lequel on retrouve environ les deux autres tiers de l'acide phosphorique des urines, dont une très minime partie est peut-être combinée à l'ammoniaque, à la créatinine et même à l'urée (Huppert), tandis qu'une dernière est excrétée sous la forme d'acide phospho-conjugué (voir acide phosphoglycérique, p 878).

D'après Ott (1), les proportions d'acide phosphorique excrétées à l'état de sels bibasiques PhO^4M^2H et de sels monobasiques PhO^4MH^2 seraient entre elles comme 4 : 6.

Variations physiologiques

L'élimination des phosphates est moindre chez la femme (2gr,6, Yvon et Berlioz) que chez l'homme (3gr,2 Y. et B.), plus faible encore pendant la grossesse, ainsi que chez les enfants pendant la période de croissance. L'excrétion chez l'enfant, par rapport à celle de l'adulte, serait dans le rapport de 1 à 2,7-3,3 (Cruse) ; c'est vers l'âge de trente ans que l'adulte excrète le plus d'acide phosphorique dans ses urines ; de là, la proportion va en décroissant constamment jusqu'à l'extrême vieillesse (Beaunis) (2).

L'acide phosphorique urinaire provient directement ou indirectement de l'alimentation carnée, les herbivores n'en excrétant que des traces, parce que leurs fourrages ne contiennent que des phosphates terreux très difficilement solubles dans les sucs de l'intestin et peu assimilables. Son élimination est donc augmentée par un régime très animalisé, ainsi que par le vin, la bière, les carbonates et phosphates alcalins, les condiments, tandis qu'elle diminue par une alimentation riche en corps gras ou en alcool. Les trois quarts environ, ou 75 p. 100 de l'acide phosphorique ingéré avec les aliments, passent dans les urines ; le reste, non absorbé, est rejeté dans les fèces.

Nous ne citerons pas tous les chiffres qu'on a trouvés et donnés comme preuve de cette origine alimentaire des phosphates de l'urine ; ils sont, en effet, peu comparables, parce qu'ils proviennent d'individus de poids différents soumis aux régimes alimentaires les plus variés, et surtout parce que les méthodes de détermination diverses sont souvent d'une exactitude très relative. Nous nous bornerons aux suivants, dus à Lehmann (3) :

(1) Ott, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, p. 1, 1886.
(2) Beaunis, *Physiologie*, 3e édition, 1888, p. 170.
(3) Lehmann, *Virchov's Archiv*, t. LXVI, p. 240.

100cc D'URINE HUMAINE CONTIENNENT	D'ACIDE PHOSPHORIQUE
Régime alimentaire mixte..................	0gr,298 — 0gr,301 — 0gr,313
Alimentation carnée........................	0gr,410 — 0gr,562
Nourriture végétale.........................	0gr,293 — 0gr,394 — 0gr,299
Aliments complètement exempts d'azote....	0gr,247 — 0gr,208

et à ceux, plus récents, de Kumagawa (1).

L'URINE DES 24 HEURES CONTIENT	D'ACIDE PHOSPHORIQUE Ph^2O^5
Alimentation végétale spéciale aux Japonais.	1gr,151
Alimentation japonaise mixte.............	2 357
Alimentation conforme aux habitudes européennes...............................	2 527

L'excrétion de l'acide phosphorique ne se produit pas uniformément dans les différentes heures de la journée; elle atteint son maximum, comme celui des chlorures, après le principal repas (0,28 à l'heure), diminue pendant la nuit (0,21) mais n'arrive au minimum que dans la matinée (0,11), c'est-à-dire après le réveil (Edlefsen (2), Beaunis).

Le travail musculaire augmente l'acide phosphorique urinaire (Lehmann, Mosler, Klug et Olsavszky) quoi qu'en aient dit Pettenkofer et Voit ainsi que Byasson, qui lui contestent cette action. Lehmann a reconnu qu'elle ne se manifeste qu'après le travail. L'acide provient, dans ce cas, des tissus dans lesquels les phosphates se localisent sous leur forme ou sous celle de la *nucléine* des noyaux cellulaires, jusqu'à ce que la désassimilation normale des éléments cellulaires vienne les remettre en liberté.

D'après Mossler et Byasson (3), l'activité cérébrale déterminerait un accroissement très sensible de la sécrétion phosphatique. Cette opinion, partagée par Sülzer et Strubing, est encore très controversée aujourd'hui, et il semble à Gautier que l'augmentation que l'on a cru observer n'est probablement due qu'à une alimentation plus abondante. Cependant l'acide phosphorique est le produit normal et incontestable de la désassimilation de la *lécithine* presque spéciale au tissu nerveux.

Comme le chlorure de sodium, les phosphates peuvent, dans certaines circonstances, être retenues avec énergie dans l'intimité des tissus de l'organisme, de telle sorte que leur excrétion tombe momentanément à peu de chose ; ainsi, après une excrétion passagère et exagérée de 0gr,216 d'acide phosphorique par heure, Vogel a pu constater une diminution allant jusqu'à 0gr,084. Il est vrai que ce genre de recherches présente des difficultés particulières, par suite de l'élimination d'une partie assez notable de l'acide phosphorique par les intes-

(1) Kumagawa, *Virchow's Archiv*, t. CXVI, p. 408, 1889.
(2) Edfefsen, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXIX, p. 417, 1881.
(3) Byasson, *Essai sur la relation entre l'activ. cérébrale et la composit. des urines*, Paris, 1868.

tins (de 1/5 à 1/4 de la proportion contenue dans les urines, Haxthausen), puis avec les cheveux et l'épiderme.

La suppression complète des aliments détermine une augmentation de l'excrétion phosphatique, consécutive sans doute à la combustion du tissu osseux, ce que démontre, d'ailleurs, la variation proportionnelle de la chaux et de la magnésie et la perte de poids du tissu osseux chez les animaux inanitiés (Chossat, Bidder et Schmidt). Aussi, le rapport de l'acide phosphorique à l'azote de l'urine, primitivement de 1 à 7, monte-t-il, au dixième jour de jeûne, à 1/4,5 (Munk) (1).

Les boissons aqueuses très abondantes suractivent l'excrétion de l'acide phosphorique, comme celle du chlore et de l'urée ; cette action, beaucoup trop forte pour être due uniquement à un phénomène d'entraînement, doit être attribuée, pour une notable part, soit à l'augmentation des phénomènes d'assimilation et de désassimilation cellulaire, soit à une augmentation de l'activité sécrétoire des reins, et plus probablement aux deux à la fois.

Excrétion en 24 heures	d'acide phosphorique (Genth) (2)
Après ingestion de 2 à 4 litres d'eau.	3gr,0 à 4gr,3
Après abstention d'eau..............	2gr,7 à 3gr,9

On a voulu admettre une relation entre les proportions d'acide phosphorique et d'azote excrétées par les urines ; elle serait d'environ 18 p. 100 (Lépine) (3). Wurtz (4) émet un doute à l'égard de la réalité de ce rapport dont Bischoff (5) avait le premier fait mention. Ce dernier admettait, en effet, que les phosphates de l'urine provenaient exclusivement de la désassimilation des matières albuminoïdes de notre économie, de telle sorte que azote total et acide phosphorique des urines devaient varier parallèlement, monter ou diminuer simultanément. Les recherches ultérieures de Pettenkofer et Voit, puis celles de Bidder et Schmidt, enfin celles de Lépine semblaient venir à l'appui de cette conclusion ; mais les travaux de Engelmann, de Weiske et de Forster lui sont absolument contraires.

Valeur relative de l'acide phosphorique urinaire à l'azote total. — On doit admettre aujourd'hui, comme le veut Zülzer (6) et comme il est absolument logique de le faire, qu'une partie déterminée de l'acide phosphorique urinaire et proportionnelle à l'azote total provient de la décomposition des matières albuminoïdes ; par conséquent, le rapport entre les deux doit être fixe. Mais une autre partie de l'acide phosphorique résulte de la désassimilation de la lécithine si importante dans la formation des cellules diverses et si abondante dans le tissu nerveux dont elle est partie essentielle, et cette lécithine contient beau-

(1) Munk, *Berl. kl. Wochensch.*, n° 24, p. 432, 1887.
(2) Genth, *Unters. üb. Wassertrinken*, 1856.
(3) Lépine, *Rev. mens. de méd. et chir.*, t. III, p. 163, 1879.
(4) Wurtz, *Chim. biol.*, 1885, p. 741.
(5) Bischoff, *Zeitsch. f. Biol.*, t. III, p. 309.
(6) Zülzer, *Virchow's Archiv*, t. LXVI, p. 223 et 282, 1875; consulter aussi, du même auteur : *Unters. üb. d. Semiologie des Harns*, Berlin, 1884.

coup plus de phosphore que l'albumine (1) ; il en résulte que, suivant le degré d'intensité avec lequel la lécithine participe aux phénomènes de mutation de matière dans notre organisme, les proportions de l'acide phosphorique à l'azote total coexistant varient dans de larges limites. Zülzer désigne ce rapport, essentiellement variable, par la dénomination de *valeur relative de l'acide phosphorique urinaire*, et base sur sa détermination un mode d'appréciation de la part que prennent les divers tissus et organes à l'assimilation et à la désassimilation générales. Edlefsen (2) a mis à profit la détermination du coefficient relatif de l'acide phosphorique dans un travail important sur l'excrétion des phosphates.

Cette valeur relative de l'acide phosphorique rapportée à 100 parties d'azote a été déterminée par Zülzer pour l'urine et pour divers aliments; nous lui empruntons, ainsi qu'à Edlefsen, quelques-uns de ses résultats :

Rapport $\frac{Ph^2O^5}{Az}$ dans l'urine (Zülzer)	
Adulte sain, nourriture mixte	17-20 p. 100
Alimentation de sang	10
Viande de bœuf	11
Cervelle	32

Rapport $\frac{Ph^2O^5}{Az}$ dans les aliments (Zülzer)	
Lait	55 p. 100
Pain	30
Sang	3
Viande de bœuf	12,1
Cervelle	44
Os	426-430

Rapport $\frac{Ph^2O^5}{Az}$ dans les urines (Edlefsen).			
Urines des 24 heures, chez un adulte			13,2 p. 100
Urines de 6 h. matin à midi	8,8	de 6 h. m. à 6 h. s.	11,15
— de midi à 6 h. soir	13,5		
— de 6 h. soir à minuit	15,4	de 6 h. s. à 6 h. m.	15
— de minuit à 6 h. matin	16,9		

C'est chez le nourrisson que Zülzer a trouvé le rapport le plus considérable (jusqu'à 58,5 p. 100), ce qui tient certainement à l'alimentation lactée ; le minimum (jusqu'à 8.7 p. 100) a été observé, suivant les individus, entre trente-deux et quarante-cinq ans ; il remonte ensuite un peu jusque dans la vieillesse. L'auteur conclut que le rapport moyen normal étant de 17 à 20 p. 100, toute valeur inférieure doit indiquer une prédominance de la désassimilation albuminoïde, tandis qu'une valeur supérieure correspond à une décomposition plus forte de la lécithine (et de la nucleine).

Influence des moyens thérapeuthiques. — Les divers AGENTS OU MOYENS THÉRAPEUTHIQUES ont, sur l'excrétion des phosphates, une action plus marquée que sur celle des chlorures.

Produisent une augmentation des phosphates : l'alcool à haute dose (Keller), le sel de Glauber à hautes doses (v. Mering), le salicylate (Schreuder), l'acide

(1) A la lécithine, nous devons joindre, comme autre source importante de l'acide phosphorique, la nucleine que l'on trouve dans tous les noyaux cellulaires et accumulée tout spécialement dans le lait (nucléoalbumine), dans le cerveau, le foie et les globules blancs.

(2) Edlefsen, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXIX, p. 409, 1881.

phosphorique et les phosphates solubles, l'acide lactique (Teissier) et l'acide borique (Forser) à hautes doses ; — *déterminent*, au contraire, *une diminution*, les bicarbonates de chaux et de magnésie (eau de Wildunger, Lehmann), le bromure de potassium (Schülze, Chittenden et Culbert) — par suite d'une réaction du sel sur le phosphate de sodium du sang avec mise en réserve du phosphate potassique formé (Politis) (1), ainsi qu'il résulte également, d'après Bunge (2), de l'action des citrate et chlorure potassiques, — la cinchonidine (Chittenden), l'injection sous-cutanée de cocaïne (Fleischner), la quinine (Prior), les bains tempérés à 18° répétés (Sassetzki), les bains à 39-40° (Koch) et les bains de boue (Kisch).

La saccharine est sans action (Rey) ; v. Jaksch prétend que l'alcool à haute dose produit une diminution des phosphates.

La VALEUR RELATIVE DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE, ou rapport de cet acide à l'azote total des urines (Zülzer), est égalemeni influencée par un certain nombre de moyens thérapeuthiques. Elle est *augmentée* par le chloroforme, le chloral, l'éther, la morphine et le bromure de potassium, malgré leur action hyposténisante à l'égard du système nerveux, les acides minéraux et organiques (Zülzer et Strübing) (3), les courants continus (Bokai), les bains chauds d'une heure (augmentation de 17,2 à 37,2, Zülzer), les bains romains (de 16° à 28-35°) (Hoffmann), les bains russes (Godlewsky), la température froide de l'hiver (Lépine et Flavard), et, bien entendu, l'acide phosphorique et les phosphates. — Elle est *diminuée*, au contraire, par tous les agents qui déterminent un état d'excitation cérébrale, comme la strychnine, le phosphore, l'alcool à faible dose, l'essence de valériane, la liqueur ammoniacale anisée (Zülzer), par les bains froids (14°) très courts (de 16,2 à 13,9) (Zülzer) et par les bains d'eau alcaline sursaturée d'acide carbonique (Sotiers).

Variations pathologiques

L'excrétion phosphorique éprouve de notables variations sous des influences pathologiques diverses.

LA QUANTITÉ D'ACIDE PHOSPHORIQUE contenue dans les urines des vingt-quatre heures AUGMENTE :

Dans la *convalescence des maladies fébriles*, et proportionnellement à la perte subie pendant la fièvre ;

Dans la période fébrile de la *variole* (Robin) et dans le *choléra infantile* (Mörner) ;

Dans la *leucémie*, surtout dans la forme aiguë où elle peut atteindre 7 grammes de Ph^2O^5 (Ebstein) ;

Dans la *phosphaturie* (Sendtner, Peyer) et le *diabète insipide;*

Dans la *diabète sucré*, où de Renzi a trouvé une moyenne d'excrétion de 5gr,036 Ph^2O^5 ; dans certains cas où l'on observe les symptômes ordinaires du diabète, mais non plus les réactions du sucre, Teissier (4) a constaté une augmentation

(1) Politis, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XX, p. 193, 2e p.
(2) Bunge, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IX, p. 404.
(3) Zülzer et Strübing, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XVII, p. 402, 1887.
(4) Teissier, *Thèse de Paris*, 1876.

énorme de l'acide phosphorique atteignant jusqu'à 30 grammes dans les vingt-quatre heures, de là le nom de DIABÈTE PHOSPHATIQUE qu'il a donné à cette affection spéciale ; il a même observé un cas curieux de marche inversement proportionnelle de la phosphaturie et de la glucosurie, analogue à la relation inverse entre l'excrétion du sucre et l'oxalurie constatée par Fürbringer (1).

Dans un certain nombre de *maladies du système nerveux*, l'épilepsie vraie qui se distingue ainsi de l'hystérie (G. de la Tourette et Cathelineau), la méningite surtout cérébro-spinale (Grimm), la manie avec délire aigu ou excitation (Mairet (2), Lailler), la paralysie agitante (Chéron, Mossé et Barral), dans l'état d'épilepsie après l'accès (Mairet) et dans un cas de rage (Robin). Dans le vertige épileptique, les phosphates terreux seuls augmentent, les sels alcalins prédominant au contraire dans l'accès, par suite de l'activité musculaire concomitante ; de même, Lépine et Jacquin (3) ont vu les phosphates terreux prédominer en dehors des accès, alors que les sels alcalins reprenaient le dessus après une série d'accès.

Dans certains cas de dyspepsie (Golding-Bird, Teissier), dans l'hypersécrétion gastrique où le chiffre normal peut être doublé (A. Robin et Lyon) (4) ;

Après les excès de *coït* (Ritter).

L'EXCRÉTION PHOSPHATIQUE EST DIMINUÉE :

Dans la plupart des *maladies fébriles aiguës* consécutives à une infection (Vogel), telles que la *pneumonie*, le *typhus*, les *fièvres récurrente* et *intermittente*, non constamment dans la *pneumonie croupale*.

On a voulu expliquer cette diminution pendant la fièvre en admettant que les produits de déchets azotés qui augmentent dans l'urine proviendraient exclusivement de la destruction des globules rouges qui sont pauvres en phosphore. Cette hypothèse ne satisfait pas Edlefsen (5) qui voit, dans la tuméfaction de la rate, des follicules de l'intestin, des glandes mésentériques et autres du système lymphatique, une preuve de la néoformation des globules blancs suractivée par la fièvre ; ces globules ne trouvant pas, dans les aliments, le phosphore nécessité par les combinaisons phosphorées de leurs noyaux (nucleine) et par les phosphates contenus dans leur protoplasma, l'emprunte à l'organisme lui-même et particulièrement au tissu musculaire dont la matière albuminoïde, en rentrant en dissolution dans le sang, combinée avec les alcalis, avec l'acide phosphorique, etc., va concourir à la production nouvelle des globules blancs et de produits pathologiques.

Dans la *fièvre, chez les phtisiques* dont les crachats contiennent beaucoup d'acide phosphorique (Stokvis) ;

Dans les *maladies du rein, néphrite aiguë* (Fleischer), *néphrite chronique, dégénérescence amyloïde*, par suite de l'obstacle apporté à l'excrétion urinaire ;

(1) Furbringer, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XVI, p. 449, 1875.
(2) Mairet, *C. R. Soc. de Biol.*, 1884, n° 27 et 28.
(3) Lépine et Jacquin, *Revue mensuelle*, 1879.
(4) Lyon, *Analyse du suc gastrique*, Th. de Paris, 1890.
(5) Edlefsen, *Schmidt's Jahresb.*, n° 196, p. 59.

Dans les *maladies du système osseux*, où l'on eût dû s'attendre à une augmentation que de nouvelles recherches ont démontrée nulle, par suite ou bien de la substitution de l'intestin à la voie normale d'élimination des phosphates, ou d'une immobilisation de ceux-ci dans l'organisme ; — ainsi, dans l'*ostéomalacie*, Langendorff et Mommsen n'ont trouvé que 1gr,395 de Ph^2O^5 dans les urines de vingt-quatre heures, et Leube 1gr,55 contre 2gr,68 contenus dans une urine normale (1) ;

Dans l'*arthritisme* (0gr,688 de Ph^2O^5, Stokvis) et dans le *rhumatisme articulaire* aigu ou chronique (Fischer, Marrot) ;

Dans l'*anémie*, surtout dans la forme chronique avec démence ou manie subaiguë (Decke), dans la *maladie d'Addison* (0gr,15 Ph^2O^5, Rosenstirn) le *carcinome de l'œsophage* avec alimentation artificielle (Cario) ;

Dans l'*atrophie musculaire progressive* (Bamberger) et la *myosite ossifiante* progressive (Pinta) ;

Dans un cas d'*atrophie jaune aiguë* (Frerichs) et un autre de *cirrhose du foie* (Hegar), où elle était réduite à zéro ;

Dans les *maladies chroniques du cerveau* et le délire furieux (Mendel), dans la *catalepsie* et proportionnellement à la gravité du cas (Strübing), dans l'*hypnose* (Brock, Strübing), dans l'*hystérie* pure et la *léthargie hystérique* (G. de la Tourette et Cathelineau) ; ces deux auteurs considèrent comme pathognomonique de la *crise d'hystérie* et du *sommeil hypnotique*, la diminution simultanée de l'urée, de l'azote total et de l'acide phosphorique dans les urines et, en outre, l'*inversion de la formule des phosphates*, c'est-à-dire l'interversion du rapport normal 1 à 3 des phosphates terreux aux alcalins, le rapport devenant, dans les cas mentionnés, égal à 3/1 (2).

Pendant la *grossesse*, et la diminution porte surtout sur le phosphate de chaux ;

(1) Depuis la première opération de castration de l'ovaire faite, en 1887, par Fehling, chez une femme atteinte d'ostéomalacie, comme traitement de cette dernière affection, elle a été renouvelée maintes fois avec guérison ou, du moins, amélioration manifeste. Restait à expliquer le rôle des ovaires dans la production de l'ostéomalacie ; sans rappeler les diverses théories proposées dans ce but, nous nous bornerons à donner les résultats de la castration expérimentale faite par Curatulo et Tarulli (*Centralbl. f. Gynæc.*, 1895, n° 21) sur les échanges nutritifs. Ils ont opéré sur des chiennes mises à la ration d'entretien et dosé l'azote et l'acide phosphorique urinaire, avant et après l'opération ; toujours celle-ci a été suivie pendant longtemps d'une moindre excrétion phosphatique ; ainsi une chienne qui, avant l'ablation des ovaires, éliminait 9gr,93 d'azote et 1gr,50 d'acide phosphorique, a excrété, après la castration et pendant trois mois, à peu près la même quantité d'azote et seulement 0gr,60 de Ph^2O^5 par vingt-quatre heures. Les auteurs italiens croient pouvoir en conclure que les ovaires sécrètent un produit encore inconnu qui, deversé dans le sang, favorise l'oxydation des substances organiques renfermant du phosphore ; sans cette oxydation, ce phosphore entrerait dans la constitution des os ; l'ablation des ovaires favorise l'accumulation d'une plus grande quantité de phosphore organique, d'où l'existence dans l'économie d'une plus grande quantité de phosphore de calcium et de magnésium qui assurent la consolidation des os, c'est-à-dire la guérison de l'ostéomalacie.

(2) Gilles de la Tourette et Cathelineau, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLII, p. 29 et 701. 1890. Voir aussi, à propos de la discussion soulevée par leur proposition, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLIV, p. 260, 303, 330, 333, 376, 379, 407 et 777, 1892.

Dans l'*empoisonnement chronique par le plomb*, où Ph^2O^5 tombe à 1/3 du chiffre normal (Gaucher) (1);

La valeur relative de l'excrétion phosphorique, par rapport à celle de l'azote total, est également influencée par l'état de maladie. Elle est *augmentée* dans les maladies du cerveau avec phénomènes de dépression (Zülzer), dans le stade d'agitation de la manie (Mairet), par les tumeurs cérébrales (Lépine et Jacquin), dans la méningite cérébro-spinale (Grimm), le tabes (Zülzer), la paralysie agitante (Chéron), l'arthrite déformante (30/100, Zülzer), la myosite ossifiante (24/100, Pinter), l'anémie grave avec hémorrhagie répétée (23,8 à 35/100, Foucherand), l'anémie pernicieuse progressive (jusqu'à 58/100, Eichhorst). — Elle est *diminuée*, au contraire, dans la période de fièvre des maladies fébriles et tombe ainsi à 5-7/100 dans la pneumonie, l'érysipèle, la rougeole, etc., dans l'anémie ordinaire même avec polyurie (Strumpell), dans le diabète sucré (de 13 à 15/100, Zülzer), la maladie d'Addison (1 à 1,7/100, Rosenstirn), dans l'hyperostose au début (11,7/100, Rathery et Leloir), dans les maladies chroniques du cerveau et le délire furieux (Mendel), le stade de dépression de la manie (Mairet), les divers états de surexcitation cérébrale (Zülzer), dans la paralysie progressive et l'épilepsie (8,6 0/0 avant l'accès, 13/100 après deux accès, Lépine et Jacquin), dans le scorbut, Duchek, Stokvis) et l'anévrysme de l'aorte (Stokvis, 2,2/100), probablement par suite d'une perturbation dans la désassimilation des organes provoquée par l'altération très prononcée du sang.

Dans le choléra asiatique, Zülzer a constaté une augmentation relative de l'acide phosphorique coïncidant avec les basses températures, une diminution, au contraire, pour les températures plus élevées que la normale.

Valeur relative de l'acide urique à l'acide phosphorique des phosphates neutres alcalins de l'urine. — Coefficient de Zerner. — Des analyses nombreuses d'urines diverses, au point de vue de l'acide urique et des phosphates neutres et acides (2), ont conduit Zerner (3) à cette conclusion que, pour que l'acide urique se précipite spontanément dans l'urine, il existe une relation déterminée et nécessaire entre les quantités de cet acide et celle de l'acide phosphorique des phosphates neutres alcalins.

La valeur normale du coefficient de Zerner est de 0,2 à 0,35, et la formation spontanée d'un sédiment d'acide urique dans l'urine n'a pas lieu tout le temps que ce rapport reste au-dessous de 0,35 à 0,40, c'est-à-dire quand la quantité d'acide urique éliminée est faible ou quand celle du phosphate disodique est augmentée. Ce coefficient devient considérable dans la diathèse urique en général et la goutte en particulier, par suite d'une surexcrétabilité de l'acide urique, la quantité de phosphate bisodique n'augmentant pas dans la même proportion.

(1) Gaucher, *Schmidt's Jahrb.*, 195, p. 122.

(2) Principe de la méthode de dosage de Ph^2O^5 neutre et acide : — 1er dosage sur l'urine primitive, donne Ph^2O^5 total (p); — 2e dosage sur l'urine traitée par le chlorure de baryum qui précipite les phosphates neutres PhO^4M^2H, donne Ph^2O^5 des phosphates acides PhO^4MH^2 (p'); la différence (p-p') représente Ph^2O^5 des phosphates neutres (E. Freund, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1862, n° 28, p. 689).

(3) Zerner, *Wien. klin. Wochensch*, 1893, n° 15.

Dans quelques cas, il atteint même une valeur énorme ; ainsi Poehl (1), à qui l'on doit l'étude des variations du coefficient de Zerner dans la diathèse urique, l'a vu atteindre 3,29 quelque temps avant la mort, chez un neurasthénique alcoolique porteur d'une cirrhose du foie.

La création du coefficient de Zerner, c'est-à-dire la démonstration d'une relation entre l'acide urique et le phosphate bisodique régissant les conditions de production du sédiment urique, vient éclairer d'un jour nouveau la question de la relation qui existe entre l'excrétabilité de cet acide et l'acidité de l'urine dont se sont occupés H. Seyler, Gautier, Salkowski, Chevreul, etc.

Poehl(1) fait remarquer que la faible quantité de phosphate alcalin contenue dans les urines permettrait de diagnostiquer une diathèse urique avant l'apparition manifeste des symptômes de la goutte. Il a observé également que l'absorption de la spermine, dans ce cas, fait généralement baisser le coefficient de Zerner en diminuant la quantité d'acide urique ou augmentant celle du phosphate de soude des urines.

ACIDE SULFURIQUE, SULFATES

L'acide sulfurique éliminé par les urines s'y trouve sous deux formes : — 1° *acide minéral* combiné aux métaux alcalins, et — 2° *acide sulfoconjugué* avec des produits divers de la série aromatique, tels que phénols, indoxyle et skatoxyle (Baumann) ; ces deux acides sont saturés par la soude et la potasse en proportions à peu près égales. En Allemagne, on désigne l'acide des sulfates minéraux par la lettre A et celui des sulfoconjugués par B.

Variations physiologiques

La quantité d'acide sulfurique excrétée dans les vingt-quatre heures par l'adulte, sous l'influence d'un régime mixte, varie de 1gr,5 à 3 grammes (2) comptés en anhydride SO^3 (Vogel, Huppert), dont 1/10 environ, exactement $\frac{0,10451}{1}$, sous la forme de dérivés éthérés (v. d. Velden) (3).

La proportion des *sulfoconjugués*, extrêmement variable, d'ailleurs, dépend de la nature des aliments, de la putréfaction plus ou moins grande dans l'intestin, enfin de l'absorption de composés aromatiques capables de s'unir dans l'organisme à l'acide sulfurique ; ainsi, dans l'intoxication par le phénol, l'acide des sulfates est réduit à des traces, la presque totalité se combinant au phénol pour passer ensuite dans l'urine.

(1) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1894, t. XXVI, fasc. 1 et 2.

(2) Les chiffres varient beaucoup suivant les auteurs ; voici en effet, les moyennes, exprimées en SO^4H^2 cette fois, que l'on trouve citées dans la littérature : Grüner 2gr,565, — Clare 2,802, — Neubauer 2,780 et 3,038, — Sick 3,003, — Weidner 2,572, — Beck et Benedickt, 2,948 et 3,249, — Voirin 2,9471, dont la moyenne totale est 2,8782 (Voirin, *Thèse inaug.* Nancy, 1894).

(3) Van der Welden, *Virchow's Archiv*, t. LXX, p. 343.

L'inanition fait monter l'acide sulfoconjugué jusqu'à 30 0/0 de l'acide sulfurique total (Müller) (1); il diminue, au contraire, avec un régime très riche en amylacés (Hoppe-Seyler) (2). Le tableau suivant contient, d'ailleurs, quelques données relatives à l'*influence de l'alimentation* sur le rapport de l'acide minéral A à l'acide conjugué B.

ESPÈCE ANIMALE	RAPPORT $\frac{A}{B}$	RÉGIME	AUTEUR
Chiens	5,3/1 en moyenne.	Pain de chien.	Röhmann.
id.	4,2/1 —	Pain et beurre.	*id.*
id.	24/1 —	Viande.	*id.*
Mouton	0,82/1 —	Foin.	Weiske.
id.	1,18/1 —	Foin et fèves.	*id.*
id.	1,36/1 —	Foin seul.	*id.*
Cobayes	3,9/1 —	Pomme de terre.	Salkowski.

L'influence de l'alimentation se fait également sentir sur les sulfates minéraux dont la proportion augmente notablement avec le régime carné, le soufre de l'albumine (de 0,5 à 1,5 p. 100) donnant, par oxydation, de l'acide sulfurique qui est résorbé et saturé dans le sang dont il diminue l'alcalinité, tandis que, comme conséquence, il relève l'acidité de l'urine ; inversement, on observe une diminution des sulfates avec un régime végétal. Une partie de l'acide sulfurique provient certainement des aliments et des boissons dans lesquels il préexiste en petite quantité ; d'après Kunkel, on retrouve dans les urines, à l'état d'acide sulfurique, de 60 à 70 p. 100 du soufre ingéré, le reste passant dans les fèces.

L'influence acidifiante des aliments albuminoïdes à l'égard du sang est compensée, chez les omnivores, par les carbonates alcalins qui résultent de la combustion, dans l'organisme, des sels alcalins à acides végétaux que contiennent les aliments végétaux et qui saturent plus ou moins complètement l'acide sulfurique dérivé des substances protéiques ; chez les carnivores, Gautier (3) fait remarquer que le même résultat se produit grâce à l'ammoniaque qui provient de l'oxydation de l'albumine, de telle sorte que le sulfate d'ammonium prédomine dans les urines de ces animaux ; malgré cela, nous devons retenir que c'est le régime carné qui donne le maximum d'acidité aux urines.

La moyenne d'excrétion journalière de 1gr,5 à 3 grammes de SO^3 représente 0gr,09 par heure, et 0gr,032 par kilogramme de poids vif en vingt-quatre heures. L'*excrétion horaire* est d'ailleurs variable avec le moment de la journée, ainsi qu'il résulte des chiffres suivants qui prouvent que le maximum a lieu l'après-midi et le minimum le matin :

Quantité de SO^3 excrétée par heure :	l'après-midi....	0gr,108
—	la nuit........	0gr,070
—	le matin.......	0gr,063

Elle varie cependant considérablement chez le même individu, à des inter-

(1) Müller, *Berl. klin. Wochensch.*, 1887, p. 438.
(2) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 12, p. 15, 1888.
(3) A. Gautier, *Ch. biol.*, 1892, p. 633.

valles de temps peu éloignés : ainsi deux heures après une sécrétion de 0gr,165 (à l'heure), on ne trouve plus que 0gr,002 et 0gr,016 après 0gr,317.

La quantité d'acide sulfurique éliminée par la femme est un peu plus faible que chez l'homme, surtout pendant la grossesse.

A l'état normal, l'excrétion sulfurique est influencée par les causes suivantes :

1° Elle montre une notable augmentation après l'ingestion d'acide sulfurique, de sulfates et de composés soufrés facilement oxydables, tels que la cystine ou la cystéine (Goldmann (1), expériences sur des chiens) et, pour une partie aussi, la taurine, au moins chez le lapin. Les sulfates alcalins (Na^2SO^4), ingérés, passent en entier dans les urines jusqu'au prorata des deux tiers de la quantité normale qu'elles contiennent ; au-delà de cette limite, une partie de l'excédent passe encore par les reins, mais la majeure partie est évacuée par le tube digestif (Sick) (2). L'acide sulfurique libre est également excrété par l'urine dont il augmente l'acidité, bien qu'il détermine une augmentation de la proportion de potassium, sodium et ammonium, mais en quantité insuffisante pour saturer l'excès d'acidité du liquide ;

2° Une augmentation considérable est la conséquence, ainsi qu'on l'a dit précédemment, de l'ingestion très abondante de viandes quelconques dont le soufre (0,5 à 1,5 p. 100 de substance) oxydé passe dans l'urine à l'état d'acide sulfurique ; l'augmentation se manifeste plus ou moins vite, tantôt quelques heures déjà après le repas, d'autres fois seulement après douze ou vingt-quatre heures, probablement par suite d'une durée très variable de la digestion. L'alimentation végétale produit, au contraire, une diminution de l'excrétion sulfurique (Clare). Bunge (3) a, d'ailleurs, trouvé les chiffres suivants, suffisamment caractéristiques des deux régimes différents, pour l'excrétion des vingt-quatre heures, chez un homme adulte et sain :

	Acide sulfurique total en SO^3
Alimentation exclusive de viande..................	4gr,674
— — pain....................	1 265

3° L'inanition fait baisser beaucoup l'excrétion de l'acide sulfurique, et surtout celle des sulfates minéraux ; Müller (4) a trouvé, chez le jeûneur Cetti, la proportion des sulfoconjugués notablement augmentée ; la quantité de phénol, très minime au premier jour, atteignit, le huitième et le neuvième jour de jeûne, jusqu'à sept et huit fois l'excrétion moyenne habituelle de l'homme sain, et l'acide sulfurique conjugué qui, au premier jour, n'était que de 2 p. 100 du soufre total, monta au huitième jour jusqu'à 30 p. 100.

4° Enfin, il existe un certain nombre de circonstances dans lesquelles des variations se produisent, sans qu'on puisse encore déterminer avec précision les conditions de leur apparition. Ainsi, tandis qu'on admet une augmentation sous

(1) Goldmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 269, 1885.
(2) Sick, in Hoppe-Seyler, *Physiol. Ch.*, p. 877.
(3) Bunge, *Ch. biolog.* Trad. franç., 1891, p. 313.
(4) Müller, *Berl. klin. Wochensch.*, t. XXIV, p. 433, 1887.

l'influence de l'exercice musculaire, Laehr (1) a constaté également une augmentation par le repos au lit, et une diminution de 1/16 environ, comme pour l'urée, pendant le sommeil. Les boissons aqueuses très abondantes restent sans influence (Grüner et Clare).

Les sulfates alcalins pris à dose minime, mais pendant longtemps, produisent une certaine diminution de l'excrétion sulfurique, probablement en suite d'une rétention par l'organisme.

Influence des agents médicamenteux. — Certains *agents médicamenteux* ont une action manifeste sur l'élimination sulfurique urinaire, qui augmente sous l'influence de fortes doses de morphine (Eliassow), du bromure de potassium (Schulze), du salicylate de soude (augmentation de 10 à 20 p. 100, Kumagawa), de l'antifébrine, après le bain russe (Godlewsky). La saccharine (Rey) aussi bien que le sulfonal (Smith) sont sans action.

Les sulfoconjugués sont plus que doublés après l'ingestion d'ichtyol : $\frac{B}{A} = \frac{1}{10}$ au lieu de $\frac{1}{25}$ avant l'absorption (Baumann et Schottin) (2) ; le naphtol-β produit également une diminution des sulfates qui sont remplacés par des naphtolsulfates (Mauthner) ; la tyrosine ingérée fait encore hausser les sulfoconjugués (Brieger).

Variations pathologiques

Les observations sont encore bien peu nombreuses que l'on a faites sur les variations qu'éprouve l'excrétion urinaire de l'acide sulfurique à l'état pathologique.

La proportion d'acide sulfurique augmente :

Presque toujours dans les *maladies fébriles aiguës*, pneumonie, rhumatisme, affections aiguës du cerveau et de la moelle, où elle suit une marche à peu près parallèle à celle de l'excrétion azotée. Fürbringer (3) a trouvé que le maximum de l'excrétion a lieu dans la pneumonie et dans la myélite aiguë ; voici, d'ailleurs, ses chiffres exprimés en SO^4H^2 :

	Dans la fièvre.	Fièvre disparue, diète.	Fièvre disparue, alimentation abondante.
Pneumonie	3gr,51	1,47	2,25
Myélite	2 62	1,52	2,33

On voit que la quantité de sulfate diminue pendant la convalescence des affections fébriles, pour ne remonter que lorsque l'alimentation du malade devient

(1) Laehr, *Allg. Zeitsch. f. Psych.*, t. XLVI, p. 286.
(2) Baumann et Schottin, *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, t. IX, p. 261, 1883.
(3) Fürbringer, *Virch. Arch.*, t. LXXIII, p. 39 et *Cbl. f. d. med. Wiss.*, 1877, p. 48.

très abondante. Cette diminution persistante doit être attribuée, d'une part, à ce que la sécrétion biliaire (taurine) reprend son activité, et à ce que les albuminoïdes ingérés doivent tout d'abord réparer les pertes subies par les tissus, sous l'influence de la fièvre.

Dans les *affections chroniques* et, tout particulièrement, dans la *leucémie*, pour laquelle on a trouvé une moyenne journalière de $2^{gr},46$ contre $1^{gr},51$ chez un individu bien portant (Fleischer et Penzoldt) (1), et même $5^{gr},8$ au dernier jour d'un cas aigu (Ebstein) (2), dans le *diabète sucré* (Gaethgens) (3) et le *diabète insipide*, dans le *cancer de l'œsophage* avec inanition (Cario) (4), dans l'*atrophie musculaire progressive* (Bamberger), l'*eczéma* (Beale);

Dans les premiers jours de l'*empoisonnement par l'acide sulfurique*, $2^{gr},5$ à $3^{gr},5$ dans des cas graves, dans l'*intoxication expérimentale par le phosphore* (Cazeneuve) (5).

On a trouvé une augmentation relative des **sulfoconjugués** urinaires dans le *typhus*, la *péritonite*, la *tuberculose intestinale* et d'autres maladies qui s'accompagnent d'une résorption plus faible ou imparfaite des produits de la digestion, éminemment favorable au développement des fermentations putrides dans l'intestin (Hoppe-Seyler) (6); il en est de même des *affections de l'estomac* dans lesquelles les aliments font un séjour prolongé dans le ventricule et contiennent souvent d'abondants produits de fermentations anormales. La stagnation simple des matières fécales (constipation) ne provoquerait pas d'augmentation.

L'augmentation se produit encore dans l'*inflammation rénale* avec diète lactée (de deux à huit fois plus qu'à l'état normal), dans la *néphrite hémorrhagique*, dans l'*ictère* avec rétention de la bile (Biernacki) (7).

La QUANTITÉ D'ACIDE SULFURIQUE DIMINUE :

Ainsi qu'on l'a vu précédemment, dans la *convalescence des maladies fébriles aiguës*, dans le *cancer de l'œsophage* dès qu'on soumet le patient à une alimentation artificielle (Cario), dans l'*empoisonnement par l'acide sulfurique*, après l'augmentation des premiers jours, à cause de l'inanition qui en résulte (1 gramme à $1^{gr},5$ SO^4H^2 au troisième jour), dans l'*ictère catarrhal* (Biernacki), tandis que les sulfoconjugués augmentent, dans les *maladies chroniques des reins*, en même temps que l'acide phosphorique.

Dans la *gravidité*, le rapport $\frac{A+B}{B}$ est plus petit qu'à l'état normal, mais remonte dans les derniers moments de la grossesse, par suite de l'augmentation de l'acide sulfurique A; après l'accouchement, A est encore plus faible qu'à l'état normal, mais il continue à remonter graduellement en même temps que le rapport $\frac{A+B}{B}$ (Pinzani) (8).

(1) Fleischer et Penzoldt, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XXVI, p. 368.
(2) Ebstein, *D. Arch. f. klin. Med.*, t. XLIV, p. 346.
(3) Gaethgens, *Centrabl. f. d. med. Wiss.*, 1867.
(4) Cario, *Jahr. f. Thierch.*, t, XVIII, p. 282, 1888.
(5) Cazeneuve, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXXIX, p. 990.
(6) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XII, p. 15, 1888.
(7) Biernacki, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1890, n°s 49 et 50.
(8) Pinzani, *Ann. di chim. e di form.*, 1893, t. XVIII, p. 129.

Une diminution *relative* porte tout particulièrement sur les sulfoconjugués dans les *fièvres paludéennes*, la *variole*, la *pneumonie*, le *rhumatisme*, la *méningite*, la *fièvre typhoïde*, la *phtisie*, la *leucémie*, l'*anémie*, la *syphilis*, la *scarlatine*, l'*érysipèle*, la *diphtérie*, la *pyohémie*, et surtout le *choléra*, dans lequel Pouchet n'en a trouvé que des traces et souvent pas du tout.

Baumann (1) attribue le résultat négatif de Pouchet à une résorption intestinale momentanément nulle ou très faible; car Hoppe-Seyler (2) a constaté, dans le choléra, une augmentation considérable des sulfoconjugués urinaires qu'il rapporte à une production notable d'indol par le bacille spécifique.

La valeur diagnostique de la détermination de l'acide sulfurique contenu dans les urines est, en somme, nulle ou insignifiante à elle seule; mais associée à la détermination d'autres éléments de l'urine, en particulier de l'urée, elle peut servir à juger de l'activité relative des phénomènes d'assimilation et de désassimilation.

Valeur relative de l'acide sulfurique à l'azote total. — Comme pour l'acide phosphorique, Zülzer (3) a déterminé la VALEUR RELATIVE DE L'ACIDE SULFURIQUE ou rapport de cet acide à l'azote urinaire total; elle est égale, chez l'homme sain, à 20 p. 100.

Le rapport $\frac{SO^4H^2}{Az}$ ne subit que des modifications insignifiantes dans la fièvre, excepté en quelques cas où il augmente un peu (Fürbringer). Cependant Zülzer et, plus récemment, Cario (4) ont observé généralement une augmentation que l'on peut attribuer à la production directe de l'acide par la décomposition des albuminoïdes, et aussi, d'après Zülzer, à un ralentissement de la sécrétion biliaire avec afflux moindre de la bile vers l'intestin, mais que Edlefsen (5) rattache à la décomposition des matières albuminoïdes riches en soufre et contenant, pour 14 d'azote, 1,8 de S p. 100, ce qui correspond à 5gr,512 de SO^4H^2 et donne le rapport $\frac{SO^4H^2}{Az} = \frac{39,4}{100}$, matières albuminoïdes telles que la paraglobuline et la nucléoalbumine des globules blancs.

La valeur relative de l'acide sulfurique diminue dans la convalescence des maladies fébriles aiguës, dans le scorbut où l'on observe, au summum de l'affection, une diminution de sept à douze centièmes, coïncidant avec une valeur relative de l'acide phosphorique de 11 à 13 p. 100 (Duchek, Hohlbeck, Stokvis, Zülzer), ainsi que dans la cystinurie (Kiemann et Lœbisch), probablement par suite d'une hypersécrétion biliaire (Zülzer).

(1) Baumann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVII, p. 54, 1893.
(2) Hoppe-Seyler, *Berl. klin. Wochensch.*, 1892, n° 43.
(3) Zülzer, *Unters. üb. d. Semiol. d. Harns*, Berlin, 1884.
(4) Cario, *Jahresber. f. Thierch.*, 1888.
(5) Edlefsen, *Mitth. d. Ver. Schl. Holst. Aertze*, t. III, p. 3, 1882.

LE SOUFRE NEUTRE URINAIRE (1)

Outre les deux formes d'acide sulfurique que nous venons d'étudier, acide à l'état de sels alcalins (sulfates, acide sulfurique A) et acide sulfoconjugué (acide sulfurique B), dont l'ensemble constitue le *soufre acide* de Salkowski (2), l'urine contient encore du soufre, *soufre neutre* du même auteur, sous la forme de composés qui ne sont pas tous bien connus. Jusqu'à présent, sous le nom de soufre neutre, on compte :

1° Des *sulfocyanures* qui existent normalement dans l'urine et, dans les cas les plus favorables, ne représentent que un tiers du soufre non sulfurique (voir p. 880) ;

2° Des dérivés de l'*acide hyposulfureux* que Heffter (3) prétend avoir constamment trouvés dans l'urine humaine, ce qui est contesté par Salkowski (4) qui n'admet pas leur présence à l'état normal ; en tous cas, Strumpell (5) a pu caractériser l'acide hyposulfureux dans l'urine d'un typhique, et Schmiedeberg (6) ainsi que Meisner (7) le considèrent comme partie constituante de l'urine du chat et, le plus souvent, de l'urine du chien. D'après Heffter, cet acide représenterait de 0 à 13,3 p. 100 du soufre urinaire total, la proportion variant avec l'alimentation ; les chiffres que rapporte l'auteur sont manifestement exagérés. Ainsi Presch, après les résultats de ses recherches au moyen de procédés très délicats, conclut que l'urine normale doit contenir moins de 0gr,01 d'acide hyposulfureux au litre, si elle en contient ;

3° De l'*acide sulfhydrique* qui n'existe que très rarement dans l'urine où il peut prendre naissance par suite d'une fermentation particulière (Müller (9), Rosenheim) (10). Il peut encore provenir d'une communication anormale entre le rectum et la vessie, d'une diffusion entre les deux organes (Betz) ou d'une résorption préalable dans le sang (Senator) comme, par exemple, dans les cas de dilatation de l'estomac où Boas (11) et Zawadzki (12) en ont trouvé des traces dans l'urine. Il n'apparaît pas dans l'urine des maladies liées à des processus de fermentation, non plus qu'après l'ingestion de sulfures alcalins ou l'usage de bains sulfureux (Müller) ;

4° De la *cystine*, dont la proportion peut devenir assez notable pour constituer une maladie spéciale, la cystinurie (voir p. 834) ;

(1) Consulter : Voirin, Variations physiologiques et pathologiques du soufre urinaire, *Thèse de Nancy*, 1894.
(2) Salkowski, *Virchow's Archiv*, t. LVIII, p. 472, 1873.
(3) Heffter, *Pflüger's Archiv*, t. XXXVIII, p. 476, 1886.
(4) Salkowski, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIX, p. 221, 1887.
(5) Strumpell, *Arch. d. Heilk.*, t. XVII, p. 397, 1876.
(6) Schmiedeberg, *Arch. d. Heilk.*, t. VIII, p. 422, 1867.
(7) Meisner, *Zeitsch. f. rat. Med.* (3), t. XXXI, p. 322, 1868.
(8) Presch, *Virchow's Archiv*, t. CXIX, p. 148, 1890.
(9) Müller, *Berl. klin. Woch.*, 1887, p. 405.
(10) Rosenheim, *Forschritte d. Med.*, t. V, p. 345.
(11) Boas, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1892.
(12) Zawadski, *Centralbl. f. klin. Med.*, n° 50, 1894.

5° De la *taurine*, probablement sous la forme d'acide taurocarbamique (Salkowski) ;

6° Des *corps* à fonction *alcaloïdique*, dont l'un a été isolé et étudié par Guérin (1), en 1883, et l'autre, en 1891, par Mme Eliacheff (2).

MM. Lépine, Guérin et Flavard donnent, au soufre acide, la dénomination plus exacte de soufre complètement oxydé, au soufre neutre, celle de soufre incomplètement oxydé, et subdivisent les composés de ce second groupe en deux variétés : ceux que le mélange d'acide chlorhydrique et de chlorate de potassium ou le brome en excès oxydent facilement (cystine, sulfocyanure, etc.), et ceux qui résistent à ces agents chimiques et ne sont décomposés que par la fusion avec le nitre (taurine). De là, la classification suivante des divers constituants du soufre urinaire total :

1° *Soufre complètement oxydé* (soufre acide des Allemands), qui comprend l'acide sulfurique des sulfates (ac. sulf. A) et celui des sulfoconjugués (ac. sulf. B.) ;

2° *Soufre incomplètement oxydé* (soufre neutre des Allemands), subdivisé en : — *a*) soufre *facilement oxydable :* cystine, acides sulfocyanique et hyposulfureux, etc., et : — *b*) soufre *difficilement oxydable :* taurine.

C'est au père Le Canu (1839) que l'on doit les premiers essais de détermination du soufre total urinaire ; il oxyde par 25 ou 30 grammes d'acide azotique l'extrait sec de 500 grammes d'urine, jusqu'à production d'un résidu blanc dans lequel il trouve une quantité de soufre, exprimée en SO^4H^2, variant de $0^{gr},988$ à $3^{gr},730$, soit en moyenne $2^{gr},173$. Vauquelin, puis Renals (1846), dosent le soufre acide et le soufre neutre, entre lesquels le dernier trouve une différence de 1/5 ; mais ce n'est qu'en 1860 qu'il est parlé du soufre incomplètement oxydé, par Voit, qui réclame, en 1874, la priorité de sa découverte, après l'apparition des travaux de Salkowski (1873) sur le soufre neutre, consécutivement à l'ingestion de taurine. Viennent ensuite les recherches de Falck (1875) sur l'influence de l'inanition, celles de Lépine et Guérin (1882) qui établissent la différence entre le soufre facilement et difficilement oxydable et, avec Flavard (1880-1883), étudient les variations du soufre neutre, suivant l'état normal ou pathologique du foie, et en indiquent l'origine probable; celles de Spiro et Kunkel qui s'occupent de son excrétion chez le chien, de Presch (1890) qui démontre l'augmentation du soufre neutre urinaire après ingestion de fleur de soufre, enfin, en 1893, celles de Munk sur les jeûneurs Cetti et Breithaupt, et de Beck et Benedickt qui constatent une augmentation du soufre neutre sous l'influence du travail musculaire.

Dosage des diverses variétés du soufre urinaire. — Nous connaissons les procédés de dosage de l'acide sulfurique salin et sulfoconjugué (*Anal. chim. des liquides et tissus de l'organisme*, p. 60, dosage de l'acide sulfurique, 1° et 2°) ; nous n'avons qu'à indiquer, ici, comment on détermine le soufre total, ainsi que

(1) Guérin, *Thèse de pharmacie*, Lyon, 1883.

(2) Eliacheff, Contribution à l'étude des matières non dialysables de l'urine (*Soc. de biolog.*, 16 mai 1891).

le soufre neutre, et les variétés de soufre facilement ou difficilement oxydables.

1° *Soufre total.* — On évapore à siccité, au bain de sable, dans une capsule de platine, 50 ou 100 centimètres cubes d'urine additionnés d'un peu de carbonate de soude, et de 4 ou 8 grammes de nitre pur; le résidu sec est calciné à feu nu et le résidu dissous, après refroidissement, dans de l'eau acidulée par l'acide nitrique; le liquide filtré, réuni aux eaux de lavage du filtre, est porté à l'ébullition pour chasser les vapeurs rutilantes, additionné ensuite de chlorure de baryum et abandonné au frais. Le précipité de sulfate de baryum recueilli sur filtre est lavé, puis calciné et enfin pesé avec les précautions habituelles. Du poids trouvé, on calcule, soit en S, soit en SO^4H^2, tout le soufre contenu dans 1 litre d'urine.

2° *Soufre facilement oxydable.* — Dans l'urine complètement débarrassée du soufre acide ou soufre complètement oxydé à la température de l'ébullition, au moyen de l'acide chlorhydrique et du chlorure de baryum, on précipite l'excès de sel barytique par le carbonate de soude et filtre le liquide. Le filtratum, additionné d'un excès d'acide chlorhydrique, puis de brome encore en excès (Lépine et Guérin), est chauffé au bain de sable jusqu'à décoloration, et enfin traité par le chlorure de baryum qui précipite, à l'état de sulfate barytique, tout le soufre facilement oxydable. Le brome est à préférer comme oxydant au chlorate de potassium, parce qu'il respecte la taurine que le chlore naissant décompose en partie.

3° *Soufre difficilement oxydable.* — On le dose par différence, en retranchant du poids du soufre total la somme des diverses autres variétés de soufre déjà déterminées.

Origine du soufre neutre

Le soufre neutre provient certainement de la bile, pour la majeure partie, ainsi que le démontrent les expériences de Kunkel, Spiro, Lépine et Guérin: en effet, l'établissement d'une fistule biliaire chez le chien fait tomber le soufre neutre de 30-36 p. 100 à 20 p. 100 (Kunkel), tandis que l'ictère provoqué soit par la ligature du canal cholédoque, soit par l'augmentation artificielle de pression par injection d'eau, dans la vésicule biliaire, détermine une augmentation qui porte ce soufre jusqu'à 64 p. 100 (Lépine et Guérin), par suite d'une résorption plus considérable de la taurine de la bile qui est excrétée à l'état d'acide taurocarbamique; une augmentation analogue se manifeste, d'ailleurs, chez l'homme dans les diverses variétés d'ictère (Lépine). Mais le soufre difficilement oxydable ne disparaissant pas complètement de l'urine quand, par une fistule, on détourne la bile de l'intestin, il est évident que d'autres substances que la taurine concourent à sa production.

A l'état normal, l'excrétion du soufre neutre se trouve donc en relation avec la proportion de taurine contenue dans la bile et avec les repas; en effet, la digestion proprement dite coïncide avec le maximum de la sécrétion biliaire vers l'intestin, c'est-à-dire avec un minimum d'excrétion du soufre d'origine biliaire par l'urine, tandis que la résorption des produits de la digestion et des sucs digestifs qui leur sont mélangés a pour conséquence une augmentation du soufre neutre urinaire.

Le soufre d'origine biliaire ne représentant que 1/5 du soufre urinaire total, il en résulte que l'excrétion du soufre neutre n'est pas sensiblement influencée par des troubles de peu d'importance dans la sécrétion biliaire, alors qu'une diminution notable de cette sécrétion, consécutive à des troubles dans la formation de ses principes et non à une entrave à son écoulement normal, ainsi qu'il arrive chez certains phtisiques à foie gras, se traduit par une augmentation relative du soufre acide.

Proportion et variations physiologiques du soufre neutre

Les moyennes de soufre neutre données par les divers auteurs sont assez variables; voici en effet, par rapport à 100 de soufre total, les chiffres qui représentent l'excrétion moyenne journalière d'un adulte en bonne santé: 15 p. 100 d'après Salkowski, 14 p. 100 dont 1/5 de S facilement oxydable d'après Stadthagen, 25,6 p. 100 d'après Heffter (1), avec un régime richement azoté (viande, lait, pain), 20 p. 100 dont 10 à 12 p. 100, soit environ moitié, en S difficilement oxydable d'après Lépine, Guérin et Flavard (2), 16,9 à 18,3 p. 100 d'après Beck et Benedickt (3), 10,7 p. 100 d'après Voirin; en résumé, l'adulte sain excrète une *moyenne de* 17 *de soufre neutre urinaire sur* 100 *parties de soufre total.*

La proportion de soufre neutre est de 30 à 43 p. 100 chez le chien (Heffter), de 11 p. 100 chez le mouton nourri de foin et de 14 p. 100 chez le même animal fourragé avec du foin et des fèves (Weiske), de 21 p. 100 chez le cobaye nourri de pommes de terre (Salkowski), et de 24,6 p. 100 chez le cheval.

Chez l'homme, les quantités de soufre neutre (et aussi de soufre acide) varient avec l'alimentation, le jeûne, le moment de la journée, l'activité musculaire, enfin sous l'influence d'agents médicamenteux :

Le *régime* carné détermine une augmentation manifeste du soufre neutre aussi bien que du soufre acide, tandis qu'on observe une diminution avec un régime végétal ; voici, d'ailleurs, quelques chiffres empruntés à Voirin (4) :

RÉGIME	S NEUTRE	S ACIDE	S TOTAL	RAPPORT $\frac{\text{S NEUTRE}}{\text{S TOTAL} = 100}$
Végétal	0,197	2,527	2,724	7,30
Mixte	0,233	3,096	3,328	6,99
Animal	0,257	3,637	3,895	6,60

Quant au rapport du soufre neutre au soufre total, il semble rester à peu près constant.

(1) Heffter, *Pflüger's Archiv*, t. XXXVIII, Die Ausscheidung des Schwefels im Harn.
(2) Lépine, Guérin et Flavard, *Rev. de médec.*, 1881, p. 27.
(3) Beck et Benedickt, Ueber der Einfluss der Muskelarbeit, etc., *Pflüger's Archiv*, t. LIV, 1893.
(4) Voirin, *loc. cit.*, p. 25.

Les quantités des diverses variétés de soufre subissent des oscillations sensibles suivant les divers *moments de la journée*, ainsi qu'il résulte du tableau suivant :

QUANTITÉ DE SOUFRE EXCRÉTÉ A L'HEURE AUX DIVERS MOMENTS DE LA JOURNÉE (BECK ET BENEDICKT)

	S NEUTRE	S ACIDE	S TOTAL
Après dîner...........	0,0111	0,0517	0,0628
Nuit..................	0,0115	0,0501	0,0616
Matin.................	0,0038	0,0298	0,0356

Comme pour le soufre acide et le soufre total, c'est après le repas de midi et pendant la nuit que l'excrétion du soufre neutre est maximum, tandis qu'elle tombe le matin au minimum.

Le *travail musculaire* détermine une augmentation du soufre urinaire total (Hammond, Byasson, Engelmann, Beck et Benedickt) (1), mais en agissant de préférence sur le soufre neutre, qui croît et décroît avant le soufre acide (Beck et Benedickt). D'après Thorion (2), le *travail intellectuel* agirait en sens inverse, ou du moins diminue l'excrétion totale du soufre.

Tandis que l'*inanition* fait baisser le soufre acide, on voit le soufre neutre subir une très notable augmentation, en d'autres termes, sous l'influence du jeûne, une quantité de soufre notablement inférieure à la quantité habituelle échappe à l'oxydation physiologique, ainsi que le prouvent les expériences de Munk sur les jeûneurs Cetti et Breithaupt et les observations de Tuczek sur les aliénés jeûneurs.

Enfin, le tableau suivant contient la liste des agents médicamenteux qui agissent sur l'excrétion du soufre urinaire :

CORPS QUI AUGMENTENT L'EXCRÉTION DU SOUFRE

SOUFRE NEUTRE	SULFATES	SULFOCONJUGUÉS	SOUFRE TOTAL
Cystine.	Ac. phosphorique.	Hydrocarbonés.	Bromure de potassium.
Taurine.	Soufre et dérivés.	Phénols et dérivés.	Salicylate de soude.
Alcalins.	Cystine.	Glucosides.	Antipyrine.
Fleur de soufre (3).	Taurine.	Tyrosine.	Chloral hydraté.
Chloral hydraté.	Morphine.	Ichtyol.	»
Hydrate d'amylène.	»	Chloral.	»
»	»	Huile de ricin.	»
»	»	Antipyrine	»
»	»	Acétanilide.	»
»	»	Phénacétine.	»
»	»	Phénocolle.	

(1) Beck et Benedickt, *Pflüger's Archiv*, t. LIV, p. 27, 1893.
(2) Thorion, *Thèse inaugur.*, Nancy, 1893.
(3) Un quart environ du soufre en fleur ingéré est transformé en soufre organique. Presch, *Virchow's Archiv*, t. CXIX, p. 148, 1890.

COMPOSÉS QUI DIMINUENT L'EXCRÉTION DU SOUFRE

SOUFRE NEUTRE	SULFATES	SULFOCONJUGUÉS	SOUFRE TOTAL
»	Naphtol.	Calomel.	Quinine.
»	Chloral.	Camphre.	»
»	Hydrate d'amylène.	Térébenthine.	»
»	Antipyrine.	Hydrate d'amylène.	»
»	Acétanilide.	»	»
»	Phénacétine.	»	»
»	Phénocolle.	»	»

L'ingestion d'*ichtyol* à dose élevée (10 grammes) est suivie d'une augmentation du soufre neutre de 1/15 de sa moyenne normale (Baumann et Schottin). Le β-*naphtol* amène une diminution de l'excrétion des sulfates qui sont remplacés par une quantité équivalente de naphtolsulfates (Mauthner).

Salkowski et Ken Taniguti (1) ont observé une augmentation de la quantité absolue du soufre neutre par rapport au soufre acide, après l'ingestion, par un chien, de 13 à 16 grammes d'*acétate de sodium* que l'organisme brûle et transforme en carbonate alcalin;

	Rapport $\frac{\text{S neutre}}{\text{S acide}}$	$\frac{\text{S total}}{\text{Az total}}$
Période normale..........	$\frac{1}{2,46}$	$\frac{1}{15,5}$
Période d'alcalinisation....	$\frac{1}{2,10}$	$\frac{1}{14,8}$

Ces résultats démontrent que l'ingestion d'un alcalin n'augmente pas l'oxydation du soufre des tissus, mais au contraire la ralentit, alors que la proportion des acides phosphorique et urique croît légèrement.

Les purgatifs salins ou huileux déterminent une augmentation des sulfoconjugués, de telle sorte que le rapport $\frac{A + B}{B}$ ou celui de $\frac{A}{B}$, simplement, diminue; mais le calomel, qui agit comme désinfectant, fait baisser les sulfoconjugués et, par suite, monter le rapport précédent; c'est également ce qui se produit dans les diarrhées qui atténuent les fermentations intestinales par un phénomène d'entraînement mécanique (Bartoschewitsch) (2).

L'*hydrate de chloral* détermine une augmentation de l'excrétion du soufre total de 18 p. 100; et tandis que le soufre inorganique (A ac. sulfuriq. minéral + C ac. hyposulfureux) diminue de 81 à 49 p. 100, le soufre organique (B sulfoconjugués + D soufre non oxydé) monte de 19 à 51 p. 100. L'*hydrate d'amylène* ne modifie pas le soufre total, mais diminue le soufre acide (A + B + C) et augmente celui des combinaisons organiques D, lequel monte de 11,8 à 20 p. 100 (Harnack et Remertz) (3). Les mêmes auteurs ont constaté, après Peiser, que le chloral provoque une augmentation notable de la désassimilation azotée et de l'urée dans l'urine, tandis que l'hydrate d'amylène agit en sens inverse.

(1) Salkowski et Ken Taniguti, *Virchow's Archiv*, t. CXVII, p. 584, 1889.
(2) Bartoschewitsch, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVII, p. 35, 1892.
(3) Harnack et Remertz, *Fortsch. d. Med.*, t. XI, p. 265, 1893.

La VALEUR RELATIVE DU SOUFRE NEUTRE par rapport à l'azote, $\frac{S}{Az}$, a été déterminée par Voirin (1), mais seulement par rapport à l'azote de l'urée et non à l'azote total; elle a été trouvée égale à 1/100 environ avec le régime mixte et à 0,75/100 pour le régime exclusivement végétal. Voici, d'ailleurs, les moyennes diverses exprimées en S obtenues par l'auteur :

	Régime mixte.		Régime végétal.	
Soufre neutre	0gr,127	1gr,089	0gr,070	0gr,913
Soufre acide	0 962		0 843	
Azote de l'urée	12 929		9 314	
Rapports : $\frac{S\ neutre}{Az}$	$\frac{1}{100}$		$\frac{0,75}{100}$	
$\frac{S\ acide}{Az}$	$\frac{7,5}{100}$		$\frac{9}{100}$	
$\frac{S\ total}{Az}$	$\frac{8,3}{100}$		$\frac{10}{100}$	

Variations pathologiques du soufre neutre

On doit à Lépine une étude toute spéciale des variations que montre le soufre neutre par rapport au soufre acide, dans les *affections* pathologiques *qui modifient la sécrétion biliaire*. Dans l'ictère de nature diverse, il a observé, chez l'homme, de 24 à 62 p. 100 de soufre neutre et une proportion de soufre difficilement oxydable de quatre à cinq fois plus considérable qu'à l'état normal, ce qui paraît en opposition avec le résultat de la fistule biliaire chez le chien, laquelle ne produit qu'une diminution insignifiante du soufre difficilement oxydable. Lépine et Guérin ont vu le soufre neutre monter jusqu'à 25 et 40 p. 100 du soufre total, consécutivement à des obstacles artificiellement opposés au cours normal de la bile; il en est de même chez l'homme, en suite de l'obstruction du canal cholérique par le cancer ou par des calculs biliaires, dans la fièvre intermittente avec ictère, dans l'ictère chronique et, à un moindre degré, dans la cirrhose atrophique du foie (Lépine, Voirin).

On peut donc dire que tout obstacle naturel ou artificiel à l'écoulement normal de la bile vers l'intestin détermine l'augmentation du soufre neutre par rapport au soufre total, mais, en outre, d'après Zülzer, une augmentation relative de ce dernier. C'est, d'ailleurs, ce que viennent confirmer les chiffres suivants, obtenus par Robin (2) dans l'urine des vingt-quatre heures d'un cas d'acholie sans ictère (3.000 centimètres cubes d'urine peu colorée) :

	en SO^4H^2		en SO^4H^2
Acide sulfurique préexistant.	2gr,510	des sulfates..........	2gr,283
		des sulfoconjugués....	0 227
Soufre neutre.............	1gr,944	facilement oxydable...	0 441
		difficilement oxydable..	1 503

(1) Voirin, *Thèse inaug.*, p. 32 et 33.
(2) Robin, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XIV, p. 471, 1884.

Robin rattache la forte proportion de soufre difficilement oxydable à la taurine, c'est-à-dire à la persistance du processus de formation des acides biliaires, les pigments normaux se trouvant remplacés par l'urohématine; il s'agit donc là d'un cas d'*acholie pigmentaire*.

Dans la *cystinurie*, Stadthagen a trouvé plus de soufre neutre (22,4 p. 100) que dans l'urine normale; presque la moitié de ce soufre (3/7) était constitué par du soufre facilement oxydable, ce qui s'explique tout naturellement; d'ailleurs, l'ingestion de cystine est suivie d'une augmentation simultanée du soufre neutre et du soufre acide (Goldmann) (1).

Dans d'autres maladies, particulièrement dans la *pneumonie* sans ictère, le soufre neutre peut encore être augmenté, mais affecter, dans ce cas, tout spécialement le soufre facilement oxydable, tandis que, dans les affections hépatiques, c'est le soufre difficilement oxydable qui est accru.

Le soufre neutre augmente également dans la plupart des *maladies aiguës d'origine microbienne*, telles que tuberculose, fièvre typhoïde, pneumonie, probablement par suite de l'action irritante, sur les cellules du foie, de toxines et autres produits azotés de déchet qui provoquent une hypercholie avec exagération de la production d'acide taurocholique et, consécutivement, de la taurine qui est résorbée dans l'intestin; mais, dans les affections chroniques, le rapport du soufre neutre au soufre total reste normal, pourvu que le foie garde son intégrité fonctionnelle (Voirin).

Dans les *intoxications lentes* par les poisons minéraux ou organiques qui exercent sur le foie une action élective, dans l'empoisonnement expérimental par l'arsenic, le phosphore, l'acide pyrogallique par exemple, on observe encore une augmentation relative du soufre difficilement oxydable, mais après une période préalable et plus ou moins longue de diminution, ce qui fait supposer qu'il est nécessaire de laisser au toxique le temps de s'accumuler dans le foie. Si l'on agit mécaniquement sur la cellule hépatique, soit en détruisant le foie, soit en le privant de sa circulation, on constate une augmentation analogue, mais qui se produit d'emblée (Voirin et Lambert) (2).

SOUFRE TOTAL

Nous avons dit que c'est au père Le Canu que l'on doit la première tentative de détermination du soufre total, que l'auteur avait trouvé compris entre 3gr,73 et 0gr,988 d'acide sulfurique SO^4H^2, soit une moyenne de 2gr,173. Mais la plupart des chimistes qui ont étudié l'excrétion du soufre urinaire ont donné le nom de soufre total à la somme des sulfates et des sulfoconjugués, c'est-à-dire au soufre acide, et ont négligé le soufre neutre. Il faut arriver jusqu'à Beck et Benedickt (1893) pour voir une première détermination exacte de la totalité absolue du soufre urinaire; voici les résultats obtenus par les auteurs précédents, puis par Thorion et par Voirin :

(1) Goldmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 260, 1885.
(2) Voirin et Lambert, *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, janvier 1895, p. 59.

Soufre total compté en SO^4H^2

3gr,652,	moyenne de 23	déterminations	(Beck et Benedickt).	
3 342,	—	11	—	(Thorion).
3 0825 à 3gr,2834	—	84	—	(Voirin).
3 34	moyenne calculée des 108 déterminations précédentes.			

On peut donc estimer qu'un adulte bien portant, mis à un régime moyen, excrète, dans les vingt-quatre heures, une quantité totale de soufre correspondant à 3gr,34 de SO^4H^2 et composée de 83 p. 100 de soufre complètement oxydé et de 17 p. 100 de soufre incomplètement oxydé.

Le soufre total subit des modifications journalières, aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique, modifications qui sont la résultante de celles qu'éprouvent les divers constituants de ce soufre total.

Ainsi, sous l'influence du *régime*, le soufre total atteint son maximum avec une alimentation carnée, son minimum avec un régime végétal (Voirin) (voir p. 1022). Par rapport aux divers *moments de la journée*, l'excrétion est maximum l'après-midi (trois heures après le repas), minimum au matin, intermédiaire pendant la nuit (Beck et Bénédickt) (p. 1023); elle augmente sous l'influence du *travail musculaire* (Beck et Benedickt) et diminue par le *travail cérébral* (Thorion); enfin elle diminue pendant le *jeûne*.

L'action des *médicaments* sur le soufre total a été indiquée précédemment (p. 1023); il y a lieu d'insister sur celle du salicylate de sodium, qui provoque une hypersécrétion dépassant la moyenne normale de quelquefois $\frac{1}{5}$ (Kumagawa).

A l'*état pathologique*, le soufre total subit des variations parallèles à celle de l'azote, ce qui se conçoit étant donné l'origine albuminoïde des deux éléments; dans les affections aiguës, Voirin a constaté que la moyenne journalière est inversement proportionnelle à la durée de la maladie ; plus l'évolution fébrile est courte (pneumonie), plus grande est la quantité de soufre rejetée dans les vingt-quatre heures, l'inverse se produisant dans les pyrexies à long cycle fébrile, par exemple dans la fièvre typhoïde; d'ailleurs, dans la pneumonie, le soufre total et la température ont des tracés parallèles. Enfin, dans les maladies chroniques, si le soufre total diminue, cela tient sans doute plutôt au régime alimentaire qu'à l'affection elle-même.

ACIDES MINÉRAUX DIVERS

On a encore signalé la présence, dans l'urine, d'autres acides, tels que l'acide carbonique, l'acide fluorhydrique, l'acide silicique, les acides azoteux et azotique, et enfin de l'eau oxygénée.

Acide carbonique. — L'urine renferme d'autant plus d'acide carbonique que sa réaction tend davantage vers l'alcalinité; ainsi, tandis que l'urine normale et moyenne de l'homme, à réaction acide et de densité 1020, ne donne, à la pompe

à mercure que 40 à 50 centimètres cubes de gaz CO^2, l'urine neutre ou alcaline en dégage plus de 100 centimètres cubes (Wurster et Schmidt) (1). Cette proportion varie, d'ailleurs, dans des limites très larges, pour lesquelles on a donné les chiffres de 17 à 294 centimètres cubes.

Dans les urines normales, à réaction acide, le gaz carbonique est dissous, mais certainement en combinaison instable et à l'état de tension avec les phosphates neutres alcalins qui l'abandonnent sous l'influence du vide; il n'apparaît sous forme de carbonate alcalin de potassium et de sodium qu'à la suite d'une augmentation notable de l'alcalinité du sang, consécutive à une ingestion d'alcali ou à une alimentation végétale, et l'urine alcaline ne perd son gaz carbonique qu'après addition d'un acide fort; mais, dans les conditions normales, comme par exemple après les repas, l'alcalinité de l'urine, quand elle n'est pas exagérée, doit être attribuée à la présence des phosphates monoacides et basiques et des urates basiques de potassium et de sodium (Van Nüys et Lyons) (2).

De tous les aliments, ce sont les végétaux, et particulièrement les fruits ou baies acides, ainsi que les pommes de terre qui, par suite de la combustion de leurs sels végétaux et de la transformation de ceux-ci en carbonates alcalins, introduisent dans l'urine la plus forte proportion d'acide carbonique sous la forme de carbonates; ils peuvent même rendre l'urine alcaline, comme l'est normalement celle des herbivores et, dans ce cas, déterminer la précipitation partielle de carbonates de chaux et de magnésie mélangés de phosphates terreux.

Acide fluorhydrique. — La présence de traces d'acide fluorhydrique dans l'urine a été signalée d'abord par Berzélius (1812), et confirmée plus tard par Nicklès (3).

Acide silicique. — On a également reconnu avec certitude la présence de traces de silice dans les cendres de l'urine (3 milligrammes au litre); comme le précédent, elle ne paraît jouer aucun rôle dans l'organisme animal et provient de l'alimentation.

Dérivés acides de l'azote. — C'est aux recherches de Wulfius (1861) et de Schœnbein (4) que l'on doit la démonstration de l'existence de l'acide azotique dans l'urine humaine; mais celle-ci n'en renferme que des traces qui prennent leur origine dans les nitrates que contiennent les eaux potables, ainsi que certains aliments végétaux, tels que les choux, les épinards, la salade. L'urine fraîche est toujours exempte de nitrites (Schœnbein) qui s'y développent ultérieurement par réduction des nitrates, et jamais par oxydation de l'ammoniaque, ainsi que cela se produit dans les eaux potables (Röhmann) (5). Cependant, Pétrone (6) dit avoir trouvé des nitrites en abondance dans l'urine des

(1) Wurster et Schmidt, *Centralbl. f. Physiol.*, 1887, p. 421.
(2) Van Nüys et Lyons, *Amer. chem. Journ.*, t. XIV, p. 14, 1892.
(3) Nicklès, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XLIII, p. 885.
(4) Schœnbein, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. XCII, p. 152, 1864.
(5) Röhmann, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V, p. 241, 1881.
(6) Pétrone, *Riforma medicale*, 1892.

femmes atteintes d'ostéomalacie, ainsi que dans celle des chiens auxquels il a inoculé le micrococcus nitrificans de Winogradsky.

Eau oxygénée. — C'est également à Schœnbein (1) que l'on doit la découverte de traces d'eau oxygénée dans l'urine.

II. — ÉLÉMENTS BASIQUES DES SELS MINÉRAUX DE L'URINE

L'urine renferme, comme éléments basiques combinés aux éléments acides qui viennent d'être passés en revue : des traces d'oxyde de fer, de la chaux et de la magnésie, de la soude, de la potasse et de l'ammoniaque.

FER

On ne trouve, dans les cendres de l'urine, que des traces d'oxyde ferrique. Le fer ne paraît pas exister dans l'urine sous la forme de sel, mais plutôt combiné à une matière organique, probablement à l'un des pigments qu'elle contient. En effet, la matière colorante qui est entraînée par l'acide urique dans l'urine acidulée par l'acide chlorhydrique, renferme du fer, suivant Kunkel; et l'on sait, d'autre part, que, dans la chlorose et l'anémie, les urines décolorées sont très pauvres en pigment.

Magnier de la Source, cité par A. Gautier (2), a trouvé, dans les urines des vingt-quatre heures d'un homme bien portant et de poids ordinaire, de 3 à 11 milligrammes de fer, soit, pour 11 dosages, une moyenne de 0gr,007 de fer par litre.

L'ingestion des sels de fer ne fait apparaître, dans l'urine, que de très minimes traces de ces sels.

CHAUX ET MAGNÉSIE

La chaux et la magnésie contenues dans l'urine s'y trouvent combinées, pour la majeure partie, à l'acide phosphorique sous forme de phosphates acides ou de phosphates neutres bimétalliques, ces derniers unis à l'acide carbonique qui les tient en dissolution; une proportion minime, et d'ailleurs très variable, est à l'état de carbonates, sulfates, oxalates, urates, etc.

L'excrétion moyenne journalière, chez l'homme sain, est, d'après Neubauer (3), de 0gr,16 de chaux (CaO) avec limites extrêmes de 0gr,12 et 0gr,25, et pour la magné-

(1) Schœnbein, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. XCII, p. 168, 1864.
(2) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1892, p. 635.
(3) Neubauer, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. LXVII, p. 65.

sie MgO, de 0gr,23, avec limites de 0gr,18 à 0gr,28. Senator donne, pour la chaux, la moyenne de 0gr,2 à 0gr,35, avec limites extrêmes de 0gr,081 à 0gr,774, tandis que Bœdeker a trouvé les chiffres de 0gr,2 à 0gr,6 et que Toralbo admet une moyenne de 0gr,20. Les résultats indiqués par les divers observateurs sont, d'ailleurs, assez différents les uns des autres.

La quantité de chaux correspondant au kilogramme de poids vif est, d'après Neubauer, de 0gr,005; d'après Wolff, de 0gr,0294; chez de petits enfants, Seemann a obtenu une moyenne de 0gr,0033.

On a vu précédemment (p. 000) que, dans l'urine, l'acide phosphorique est combiné pour les deux tiers aux alcalis et pour un tiers seulement aux métaux terreux. L'adulte bien portant excrète, dans les vingt-quatre heures, d'après les nombreuses recherches de Neubauer, une quantité moyenne de phosphates terreux de 0gr,941 à 1gr,012, avec maximum observé de 1gr,554 et minimum de 0gr,328; Neubauer estime que les deux sels sont entre eux dans un rapport tel qu'ils renferment 1 équivalent de Ca pour 3 équivalents de Mg correspondant à 33 de phosphate de chaux pour 67 de phosphate magnésien. Ici encore, les moyennes données par les divers expérimentateurs sont divergentes; nous venons de citer les chiffres de Neubauer (0,941 à 1gr,012); Beneke a trouvé 1gr,2 de phosphates terreux, Bœcker 1gr,48, Hegar 1gr,31.

Le phosphate de magnésium forme, en général, plus de la moitié des phosphates terreux; Neubauer en a trouvé, dans les vingt-quatre heures, de 0gr,178 à 0gr,938, soit une moyenne de 0gr64.

Variations physiologiques

La proportion des bases terreuses contenues dans les urines varie suivant les diverses circonstances physiologiques : moment de la journée, alimentation, âge, etc.

On doit à Schetelig (1) une étude sur les *variations horaires* de l'excrétion calcaire ; ses résultats sont résumés dans le tableau suivant :

VARIATIONS HORAIRES DE L'EXCRÉTION DE LA CHAUX DANS LES URINES (SCHETELIG)

MOMENT DE LA JOURNÉE	CHAUX (CaO) EXCRÉTÉE PAR HEURE	VALEUR PAR RAPPORT A 1000 de matériaux urinaires solides
Matin, 7 heures	0gr,206	10,1
Avant midi, 11 h. 1/2	0 038	4,4
Après midi, 5 à 6 heures	0 062	5,4
Soir, 10 heures	0 084	6,2

On voit que, comme pour les autres éléments de l'urine, le maximum de l'excrétion de la chaux se produit au matin où l'on rejette les trois quarts de la

(1) Schetelig, *Virchow's Archiv*, t. LXXXII, p. 437, 1880.

quantité totale des vingt-quatre heures ; le minimum arrive avant midi, seize heures après le repas du soir avec privation de petit déjeuner du matin, la moyenne se montrant deux fois, après chacun des repas.

Les quantités de chaux et de magnésie qui passent dans les urines varient avec l'*alimentation* qui peut contenir plus ou moins de ces bases, mais dépendent aussi du fonctionnement de la digestion dans l'estomac et l'intestin, et des évacuations alvines, du volume des boissons ingérées et de leur teneur en sels terreux. Bunge (1), dans son expérience d'alimentation diverse, chez un même individu, a obtenu les résultats suivants :

	ALIMENTATION DE VIANDE	ALIMENTATION DE PAIN
Volume des urines	1672^{cc}	1920^{cc}
Chaux	$0^{gr},328$	$0^{gr},339$
Magnésie	0 294	0 130

L'ingestion abondante de l'*eau* favorise l'absorption de la chaux, mais encore plus son élimination par les urines (Schetelig).

L'excrétion de la chaux diminue sous l'influence de l'*inanition* (Schetelig), ainsi qu'à la suite de *selles répétées* qui détournent vers le rectum une quantité notable des sucs digestifs contenant toujours plus ou moins de chaux, laquelle n'est pas résorbée ainsi qu'elle devrait l'être normalement.

Tandis que Schetelig considère la diminution des sels calcaires de l'urine, ainsi d'ailleurs que celle des autres parties constituantes solides, comme caractéristique de l'*inanition*, Sadowen (2) dit en avoir constaté l'augmentation chez un homme de vingt-six ans bien portant. De même, Munk (3) a observé, chez le jeûneur Cetti, une augmentation simultanée de la chaux et de la magnésie que l'on ne peut rattacher aux sels calcaires de l'eau de boisson ; comme, en outre, le rapport $\frac{CaO}{MgO}$ qui était de $\frac{100}{112}$ avant le jeûne, devint égal à $\frac{100}{51 \text{ à } 63}$ pendant le jeûne, il lui semble qu'on peut attribuer l'augmentation absolue de la chaux et de la magnésie à la désintégration plus active du système osseux, dans lequel les phosphates de chaux et de magnésie sont dans le rapport de 100 à 3,3.

L'élimination de la chaux serait plus faible chez les personnes *âgées* que chez les jeunes, d'après Hirschfeld (4) qui a trouvé de $0^{gr},104$ à 0,51 de CaO chez les individus de quarante et un à soixante-dix-sept ans. Seemann (5) a calculé la quantité de chaux excrétée par kilogramme de poids vif, chez les jeunes enfants, et s'est arrêté au chiffre moyen de $0^{gr},0033$ (extrêmes $0^{gr},0025$ à $0^{gr},00435$) pour des sujets âgés de cinq semaines à quatre ans et demi, tandis que, pour les adultes, Neubauer avait obtenu, comme moyenne, $0^{gr},005$.

(1) Bunge, *Chimie biologique*, trad. franç., 1891, p. 313.
(2) Sadowen, *Jahresb. f. Thierch.*, 1888, t. XVIII, p. 281.
(3) Munk, *Berl. kl. Wochensch.*, 1887, t. XXIV, p. 432.
(4) Hirschfeld, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1878, p. 90.
(5) Seemann, *Virchow's Archiv*, t. LXXVII, p. 299, 1879.

Chez les femmes, la *grossesse* détermine une diminution notable de l'élimination du phosphate de chaux (Senator) (1) qui peut tomber à des traces seulement (Lehmann, Donné (2) et Delattre) (3).

L'excrétion des bases terreuses est influencée par certains *agents médicamenteux* et, en particulier, par les sels terreux correspondants. L'ingestion des *sels calcaires* à dose un peu élevée (Saborow, Perl) provoque une élimination rapide de la chaux par les urines, tandis que, à dose faible, il semble n'y avoir aucune modification appréciable (Neubauer, Pacquelin et Joly) ; voici, d'ailleurs, les données des auteurs précédents et les résultats numériques correspondants :

ESPÈCE EN EXPÉRIENCE	SEL INGÉRÉ	CHAUX ÉLIMINÉE EN 24 HEURES	AUTEUR
2 Hommes..........	8 et 10 gr. craie.	0,7022 et 0,9829 au 3e et 4e jour.	Saborow.
Chien	1,8 à 3,15 chlorure de calcium anhydre.	Monte de 0,037, avant l'expérience, à 0,048 à 0,126.	Perl.
Homme	1 gr. sel calcaire.	Quantité à peu près normale.	Naubauer.

Après ingestion de 10 grammes de carbonate de chaux, Riesell (4) a observé une augmentation absolue et relative des phosphates terreux qui représentaient les deux tiers de l'acide phosphorique total et non plus le tiers, comme dans les conditions normales ; de même, Lehmann (5) a constaté une augmentation du phosphate correspondant après administration de craie ou de magnésie calcinée, le mélange des deux carbonates maintenant intacte la proportion relative du phosphate de chaux et du phosphate de magnésium.

L'ingestion de phosphate acide de chaux donne lieu à une élimination de chaux double de celle qui suit l'absorption de phosphate bicalcique (Tereg et Arnold) (6), ce qui tient à l'action dissolvante de l'excès d'acide ingéré ; car Schetelig a observé une augmentation de l'excrétion calcaire après absorption de limonade chlorhydrique, et Teissier a obtenu le même résultat de l'absorption d'acide lactique. D'ailleurs, une manière détournée d'absorber de l'acide lactique consiste à en provoquer la formation dans le tube digestif par l'ingestion de grandes quantités d'amidon; c'est ainsi que Zülzer, en administrant journellement 50 grammes d'amidon à un petit chien, trouva 0gr,30 de chaux dans les urines des vingt-quatre heures.

L'usage des *sels de magnésium* détermine une augmentation urinaire de la magnésie, mais à la condition qu'ils ne provoquent pas de diarrhée, auquel cas ils traversent directement l'intestin et sont éliminés en totalité avec les fèces.

Keller a observé que le *massage* modifie à peine l'élimination de la chaux.

(1) Senator, *Charité-Annal.*, t. VII, p. 401, 1882.
(2) Donné, *Gaz. méd. Paris*, 1841, p. 347.
(3) Delattre, *Union médic.*, 1881, n° 22.
(4) Riesell, *Hoppe-Seyler's Unters.*, 1869, t. III.
(5) Lehmann, *Berl. klin. Woch.*, 1882, n° 21.
(6) Tereg et Arnold, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1884, n° 15, p. 246.

Variations pathologiques des bases terreuses

A l'état pathologique, on ne s'est occupé, jusqu'à présent, que de la plus importante des deux bases, nous pouvons ajouter de la plus commode à doser, c'est-à-dire la chaux, pour en étudier les variations.

La proportion de chaux contenue dans les urines des vingt-quatre heures augmente :

Dans la *convalescence des maladies fébriles* aiguës, par suite de la reprise de l'alimentation ;

Dans la plupart des *maladies nerveuses*, particulièrement dans la *chorée idiopathique* (Toralbo) (1) ;

Dans l'*épilepsie*, où les phosphates terreux augmentent dans la période prodromale ; il en est de même dans l'épilepsie et la *paralysie générale*, toutes deux d'origine syphilique, dans certains cas de *tumeurs cérébrales* (Lépine) (2), dans la *myélite chronique* (Furbringer) et, bien entendu, dans la *phosphaturie* (Sendtner). Schetelig estime que, dans les affections du système nerveux central, l'augmentation de la chaux urinaire est aussi peu vraisemblable que non démontrée.

Dans le *rachitisme*, les opinions sont assez divergentes, ainsi, d'ailleurs, que dans l'ostéomalacie. En général, on admet dans le rachitisme une élimination plus abondante du phosphate de chaux par les urines, consécutive à une diminution du coefficient d'utilisation de la chaux contenue dans le sang par le système osseux. Lehmann (3) a trouvé, dans l'urine des vingt-quatre heures d'un enfant rachitique, 0gr,496 de phosphates terreux contre 0gr,345 que fournissait un enfant de même âge, bien portant et nourri de la même façon que le petit malade ; il y a donc bien eu, dans ce cas, augmentation de l'excrétion calcique, ce qu'admet Senator, mais ce que Hirschberg, Neubauer et Seemann déclarent n'avoir pu constater; bien au contraire, les auteurs précédents soutiennent que le rachitisme est accompagné d'une diminution notable des sels calcaires de l'urine. Seemann, en particulier, a observé et suivi quatorze enfants malades, et trouvé chez eux, comme élimination moyenne journalière, par kilogramme de poids vif, 0gr,00145 de chaux, c'est-à-dire moitié du coefficient 0gr,0033 relatif aux enfants sains; dans la convalescence du rachitisme, l'excrétion augmente et atteint 0gr,00282. Dans un cas grave, on n'a même pas trouvé de chaux du tout dans l'urine. On explique cette diminution par une assimilation insuffisante des sels calcaires contenus dans les aliments, probablement consécutive à une absence d'acide chlorhydrique dans le suc gastrique. Ce qui paraît confirmer l'exactitude de cette hypothèse, c'est que les fèces d'un rachitique gravement malade contiennent de 0gr,052 à 0gr,07 de calcium et 0gr,0027 de magnésium, contre 0gr,03 de Ca et 0gr,005 de Mg chez un enfant bien portant (Baginsky) (4) : c'est encore l'observation, faite par Haubner (5), que l'usage

(1) Toralbo, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1890, t. XI, p. 19.
(2) Lépine, cité par Zülzer, *Semiologie des Harns.*
(3) Lehmann, cité par Seemann, *Virchow's Archiv*, t. LXXVII, p. 303, 1879.
(4) Baginsky, *Veröff. d. Ges. f. Heilk. in Berlin*, 2e fasc. 1879.
(5) Haubner, *Jahresber. der Dresd. Ges. f. N. u. Heilk.*, 1876.

alimentaire de fourrages imprégnés des vapeurs industrielles d'acide sulfurique produit le rachitisme, chez les animaux.

Plus récemment, Rüdel (1) a repris cette question ; de ses observations, il résulte que la résorption et l'excrétion des sels calcaires est exactement la même chez les rachitiques que chez d'autres enfants bien portants ; et sa conclusion, que le rachitisme n'est pas dû à une résorption insuffisante de la chaux par l'organisme, a été confirmée ensuite par Vierordt (2).

Dans l'*ostéomalacie*, Gerster a constaté une augmentation de la chaux dans les urines, et Wagner a observé un cas dans lequel l'urine renfermait un dépôt abondant de sels de chaux ; Leube a obtenu, de ses analyses, les résultats les plus variables, et Schmuziger n'a trouvé qu'une diminution sensible, soit $0^{gr},0716$ de chaux en vingt-quatre heures, ce qui correspond à $0^{gr},1322$ de phosphate. Cependant, Schmidt et Weber prétendent avoir constaté la présence de l'acide lactique libre dans le tissu osseux des ostéomalaciques; en tout cas, Heitzmann a vu l'addition de cet acide au régime normal produire l'ostéomalacie chez des chiens et des chats, et il en est de même alors qu'on contrebalance l'action nuisible de l'acide par l'addition de phosphate de chaux sous la forme de lactophosphate (Gautier, Rabuteau). Si ces derniers faits sont exacts, ils doivent coïncider avec une augmentation notable des bases terreuses dans les urines.

Dans la plupart des *maladies des os*, où l'on trouve dans les urines beaucoup de phosphates terreux, et sensiblement moins de phosphates alcalins : ainsi dans la *pseudo-arthrose* de la jambe $0^{gr},41$ et $0^{gr},45$ de CaO, dans la *tumeur blanche* du genou 0,355 et 0,384 CaO contre 0,21 à 0,31 chez un individu sain (Soborow), dans l'*hyperostose diffuse* $0^{gr},87$ (Rathery et Leloir);

L'arthrite ne donne lieu à aucune modification sensible (Stokvis).

Dans l'*anévrysme des gros vaisseaux* (Toralbo);

Dans la *phtisie pulmonaire chronique* (Senator); Toralbo a constaté que l'excrétion de la chaux n'augmente qu'au commencement de la maladie et diminue ensuite, d'accord en cela avec Senator, qui n'admet pas que l'augmentation tienne à une absorption alimentaire de chaux plus considérable que chez l'homme sain, et qui rattache la diminution aux troubles croissants de la digestion. Quelle peut être la cause réelle de l'augmentation du début ? Kussmaul et Schmidt (3) ont trouvé, dans les poumons tuberculeux, une quantité de chaux presque double de celle que renferment les poumons sains, et il se pourrait qu'une partie au moins de la chaux urinaire ait d'abord séjourné dans le poumon ; mais il est plus vraisemblable que les phtisiques puisent, dans leur système osseux, l'excès de chaux que contiennent leurs urines. Orth et Litten (4) ont constaté, dans les maladies chroniques accompagnées d'une diminution des humeurs, et principalement dans la tuberculose pulmonaire, que la moelle des os longs s'hyperémie et, de jaune, devient rouge ; il est probable que cette modification anatomo-pathologique donne naissance à des composés acides qui dis-

(1) Rüdel, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, t. XXXIII, p. 79 et 90, 1893.
(2) Vierordt, *Congr. f. inn. Medic.*, 1893, p. 230.
(3) Kussmaul et Schmidt. *D. Arch. f. kl. Med.*, t. II.
(4) Orth et Litten, *Berl. klin. Wochensch.*, n° 51, 1877.

solvent la chaux du tissu osseux et, par son passage dans la masse humorale, expliquent l'excrétion d'une certaine partie de la base par les reins. Ajoutons que Stokvis n'a pu vérifier cette augmentation de la chaux du commencement de la phtisie;

Dans certaines diathèses, telles que le *cancer du foie*, le *scorbut* (Zülzer), l'*empoisonnement* chronique *par le plomb*, dans la *chylurie* et l'*hémoglobinurie* (Toralbo);

Dans le *diabète sucré* (Neubauer) où la chaux peut monter jusqu'à 2gr,58 par jour (Toralbo), pour diminuer dès qu'un régime convenable détermine une amélioration des symptômes de dénutrition;

Dans les cas d'*anévrysmes* (Reale, 0gr,629 dans quatre cas, contre 0,21 chez l'homme sain) (1);

Dans les *maladies d'estomac* accompagnées de vomissements très abondants, qui évacuent l'acide chlorhydrique au dehors et déterminent l'excrétion d'une urine fortement alcaline au moment de son émission et riche en sédiments de phosphate magnésien, mais non calcique (Ebstein (2), Tollens et Stein); chez les *malades* obligés de *garder le lit*, par suite d'affections chirurgicales; l'urine contient alors, en moyenne, 0gr,721 de phosphate bicalcique, tandis qu'on n'en trouve que 0gr,3785 chez des malades atteints d'affections chirurgicales légères leur permettant de rester debout (Hoppe-Seyler) (3).

On observe une DIMINUTION DE L'EXCRÉTION CALCAIRE :

Dans les *maladies fébriles aiguës* (Senator), sans doute par suite d'une alimentation insuffisante (Hoppe-Seyler), ainsi que dans l'*érysipèle* et le *rhumatisme articulaire* (Zülzer), dans le *typhus abdominal* où elle peut faire complètement défaut (Schetelig), et, dans tous ces cas, par suite d'une alimentation insuffisante qui n'introduit pas de sels de chaux dans l'organisme. C'est sans doute pour la même raison que le phosphate de magnésium (et les chlorures) diminuent et peuvent même disparaître dans l'urine de la *variole* (Marigliano);

Dans l'*atrophie jaune aiguë du foie* (Frerichs), dans l'*ictère* et la *leucocythémie* splénique (Toralbo) où elle peut manquer totalement;

Dans l'*athérome artériel*, où Hirschberg n'a trouvé que 0gr,016 à 0gr,255 de phosphate de chaux, ce qu'il attribue à l'infiltration des tissus par la chaux qui y reste localisée, comme cela se produit dans les exsudats et foyers purulents anciens, dans l'induration du sommet des poumons, dans la *myosite ossifiante*; dans cette dernière maladie, la proportion de chaux des urines peut tomber à un dixième de la proportion moyenne normale (Patsch, Pinter).

(1) Reale, *Riv. Clin. e Terapeut.*, t. XIII, nov. 1891, Naples.
(2) Ebstein, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXI, p. 203.
(3) Hoppe-Seyler, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XV, p. 161, 1891.

POTASSE ET SOUDE

Variations physiologiques. — Les quantités de potasse et de soude excrétées avec l'urine sont assez variables et dépendent avant tout de l'*alimentation*. Les chiffres suivants correspondent à un régime mixte :

VOLUME D'URINE des 24 heures	URÉE	POTASSE KOH	SOUDE NaHO	AUTEURS
1490cc	29gr,05	3,442	5,692	Salkowski (1) (expériences sur lui-même).
1940	28 13	2,929	4,385	
1755	28 96	2,282	4,633	
»	»	2,513	4,332	Zülzer (2) (expériences sur trois sujets différents).
»	»	5,071	6,221	
»	»	3,486	3,053	
1360cc	»	3,850	6,850	Beckmann (3) (moyennes de 83 jours d'observations sur lui-même).

Les résultats obtenus par Bunge (4), avec son sujet nourri successivement de viande, puis de pain, font nettement ressortir l'influence du régime :

	VIANDE	PAIN
Volume d'urine................	1672cc	1920cc
Potasse K^2O..................	3gr,308	1gr,314
Soude Na^2O..................	3 991	3 923

On voit que l'alimentation carnée augmente l'élimination des sels potassiques, ce qui est d'accord avec l'observation faite par Salkowski sur un syphilitique de l'alimentation duquel on retranchait, autant que possible, l'albumine, de telle sorte que la potasse urinaire tomba à 1gr,28 — 2gr,36, tandis que l'excrétion sodique restait normale : 4gr,20 à 7gr,04.

Avec l'alimentation moyenne habituelle, l'excrétion sodique l'emporte sur celle de la potasse, les deux bases se trouvant dans l'urine dans la proportion de $\frac{NaHO}{KHO} = \frac{3}{2}$; ce rapport augmente quand le régime devient de plus en plus végétal, diminue, au contraire, avec la nourriture animalisée ; la raison en est que,

(1) Salkowski, *Virchov's Archiv*, t. LIII, p. 215, 1871.
(2) Zülzer, *Harn's Analyse*, p. 140.
(3) Beckmann, *Cbl. f. d. med. Wiss.*, 1890, t. XV, p. 266.
(4) Bunge, *Ch. biolog.*, trad. franç., 1891, p. 313.

chez l'homme, l'ensemble des aliments usuels contient une plus grande quantité de sels sodiques que de combinaisons potassiques.

Dans l'inanition, le rapport précédent est inversé, la potasse l'emportant sur la soude; en effet, en l'absence complète d'aliments, les sels de l'urine proviennent exclusivement des tissus et liquides de l'économie; or, les cendres des tissus sont riches surtout en potasse et acide phosphorique, et le rapport de la potasse à la soude qu'elles renferment est de $\frac{3}{1}$. On comprend, dès lors, que leur combustion, suractivée par le jeûne, fasse apparaître dans les urines une quantité hypernormale de potasse, celle du sodium marchant en sens inverse, si bien qu'avec la prolongation du jeûne, le rapport primitif $\frac{KOH}{NaOH}$ égal à $\frac{2}{3}$ devienne $\frac{3}{2}$.

C'est ce que l'on observe dans le cas du jeûneur Cetti suivi par Munk (1); avant le jeûne, ses urines contenaient la proportion normale $\frac{KHO}{NaHO} = \frac{2}{3}$ à $\frac{2}{5}$; à la fin de l'expérience, elle était devenue $\frac{3}{1}$ et, dès la suspension du jeûne, elle se mettait à redescendre en prenant la valeur $\frac{35}{65}$.

L'excrétion des sels alcalins, dans leur ensemble, décroît en valeur absolue du commencement à la fin du jeûne, comme d'ailleurs celle du chlore, ainsi que le montrent les chiffres suivants :

MOMENT DE L'EXPÉRIENCE	SOMME DES ALCALIS URINAIRES	CHLORE
Dernier jour avant le jeûne....	6gr,50	5gr,4
4e jour de jeûne.............	4 00	»
7e jour —	2 75	»
10e jour —	0 75	0gr,6
1er jour après le jeûne........	1 50	1 0
2e jour —	1 50	2 4

La décroissance rapide de l'excrétion des alcalis excrétés pendant le jeûne montre avec quelle énergie les tissus retiennent leurs éléments salins; la croissance lente, après la suspension du jeûne, est la preuve de l'activité avec laquelle ils récupèrent les pertes subies en s'assimilant les sels contenus dans les aliments.

On doit à Bunge (2) une explication très ingénieuse de l'influence considérable qu'exerce la nature du régime alimentaire sur l'excrétion urinaire des alcalis.

Si nous observons les animaux qui cherchent à satisfaire leurs besoins naturels et ne sont pas sujets, comme l'homme, à des sensations factices, nous voyons que les carnivores sont satisfaits par la viande naturelle dont ils s'alimentent, et manifestent une répugnance caractéristique pour les aliments fortement salés; les herbivores, au contraire, ont besoin d'un supplément de sel de cui-

(1) Munk, *Berl. kl. Wochensch.*, 1887, n° 24, p. 432.
(2) Bunge, *Ch. biol.*, trad. franç., 1891, p. 109-123.

sine, et profitent de toutes les occasions pour satisfaire ce besoin; donc, d'un côté, suffisance des sels normalement contenus dans les aliments, de l'autre insuffisance de chlorure de sodium, bien que, en valeur absolue, les quantités de sel marin rapportées à l'unité de poids vif ne soient pas beaucoup inférieures dans les végétaux qu'absorbent les herbivores à celles que contient l'alimentation animale des carnivores. Mais il y a, dans la proportion de potasse, une différence fondamentale entre les deux régimes; l'herbivore absorbe, en effet, une quantité de potasse au moins quatre fois plus grande que le carnivore et, ainsi qu'on va le voir, c'est l'excès de potasse de l'alimentation végétale qui cause le besoin de sel chez les herbivores.

En effet, le chlorure de sodium est le composant minéral le plus important du plasma sanguin au point de vue quantitatif (5,54 de NaCl sur 8,50 de sels minéraux contenus dans 1000 de plasma, C. Schmidt); or, du contact des sels potassiques et du chlorure de sodium en solution aqueuse il résulte, aussi bien dans le sang que dans une expérience de laboratoire, une double décomposition partielle avec formation de chlorure de potassium et du sel de soude de l'acide auquel la potasse était unie, lequel sel sodique nouveau ne fait pas partie du sang normal ou ne s'y trouve d'ordinaire qu'en quantité minime. Mais le rein, ayant pour fonction de maintenir la composition du sang dans des limites déterminées et d'éliminer les corps qui lui sont étrangers, aussi bien que tout excès des éléments normaux, va excréter le chlorure de potassium et le nouveau sel sodique, d'où résulte, en fin de compte, de l'ingestion des sels potassiques en excès, appauvrissement du sang en chlore et en sodium. C'est pour compenser cette perte que l'organisme doit absorber une quantité supplémentaire de chlorure de sodium, et c'est parce que l'alimentation des herbivores est trop riche en sels de potasse qu'ils éprouvent le besoin d'y ajouter du sel de cuisine.

En résumé, *le régime végétal rend l'urine riche en chlorure de sodium et autres sels sodiques, tandis que l'inanition et l'alimentation carnée déterminent une prédominance des sels potassiques.*

Les résultats de l'expérimentation démontrent l'exactitude de la théorie de Bunge. Après s'être soumis lui-même, pendant plusieurs jours, à un régime alimentaire constant, il prend en vingt-quatre heures 18 grammes de potasse K^2O sous forme de phosphate ou de citrate, et constate le passage, dans ses urines, d'un excès, sur les jours précédents, de 6 grammes de chlorure de sodium plus 2 grammes de sodium sous une autre forme saline telle que albuminate, sulfate, carbonate de soude. Or, 6 grammes de sel marin représentent juste la moitié (?) de la quantité contenue dans les cinq litres de sang d'un homme; il est certain que le sang est primitivement atteint par cette soustraction, mais que les tissus y participent secondairement après lui avoir restitué une partie de ce qu'il a perdu.

La quantité de potasse absorbée dans l'expérience précédente, 18 grammes, n'a rien d'exagéré; car, avec une nourriture exclusive de pommes de terre, on ingère jusqu'à 40 grammes de potasse en vingt-quatre heures, d'où la nécessité instinctive de saler ces tubercules ou de les manger associés à des aliments très salés. Aussi, tandis qu'avec une alimentation de viande ou de pain sans addition

de sel, un adulte rejette de 6 à 8 grammes d'alcalis à l'état salin, avec un régime exclusif de pommes de terre additionnées de la quantité de sel correspondante, il en excrètera 50 ou 60 grammes.

On n'a pas étudié, jusqu'à présent, l'influence, sur l'excrétion des métaux alcalins, du sexe, de l'âge, des divers moments de la journée, etc. Quelques travaux existent, en revanche, sur l'*action médicamenteuse* de certains sels et, en particulier, des sels de potassium et de sodium.

A priori, on peut dire que l'ingestion de sels potassiques ou sodiques détermine une augmentation correspondante des métaux alcalins dans l'urine, mais à la condition de ne pas les administrer à des doses purgatives dont l'effet est, comme pour les sels de magnésium, de les faire rejeter en totalité par les évacuations alvines.

Les expériences précédemment décrites de Bunge (1) démontrent que l'ingestion de sels potassiques à dose un peu élevée suractive l'excrétion des sels sodiques. Le citrate de soude agit de la même façon, et proportionnellement à la dose ingérée : une dose de 3gr,2 fait monter la soude urinaire de 53 p. 100, et 19 grammes de citrate déterminent une hausse de 100 p. 100 (Bechmann) (2). Comme tous les sels à acide organique, le citrate de soude doit théoriquement être comburé dans l'organisme et transformé en carbonate ; et cependant, chose curieuse, l'ingestion d'une dose de 5 grammes de carbonate de soude n'augmente pas l'excrétion de la soude et du chlore, ainsi que le fait le sel organique. En parfait accord avec la théorie de Bunge, Bechmann a vérifié que, à leur tour, de hautes doses de sels sodiques provoquent une déperdition plus considérable de chlorure de sodium et de *chlorure de potassium ;* ainsi, après ingestion de 9 grammes de citrate de sodium, la potasse monte dans l'urine à 4gr,80; et l'absorption de doses croissantes de 9 à 30 grammes du même sel fait perdre à l'organisme 21gr,6 de potasse en quatorze jours; ce résultat paraît corroborer l'opinion de Garrod sur la cause première du scorbut, l'insuffisance des sels potassiques consécutive ou non à une alimentation exclusivement salée.

Variations pathologiques des bases alcalines

Les recherches sur les variations que peuvent subir la potasse et la soude, dans les divers états pathologiques, sont des plus restreintes, à ce jour, ce qui s'explique par la difficulté que présente leur extraction et leur dosage.

Neubauer (3) a observé une *augmentation* des alcalis dans l'urine du *diabète sucré*.

Les *maladies fébriles aiguës* sont toujours accompagnées d'une *diminution* des sels alcalins dans l'urine, qui décroissent de plus en plus à mesure que se prolonge l'affection ; cette diminution porte surtout sur la soude (et sur le chlore), par suite de l'alimentation nulle ou insuffisante, moins sur la potasse

(1) Voir aussi : Bunge, *Zeitsch. f. Biol.*, t. IX, p. 104.
(3) Bechmann, *Dissert* Dorpat, 1889.
(3) Neubauer, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. XVII, p. 65.

qui s'accroît, par une compensation partielle, des produits de la désassimilation fébrile des tissus déversés dans le sang.

Aussi, dans les maladies à crise fébrile terminale, voit-on la soude tomber à quelques décigrammes au moment du maximum de la fièvre et ne plus former que 3 p. 100 des alcalis urinaires ; d'ordinaire, après la crise, l'excrétion sodique remonte tellement que la reprise de l'alimentation ne suffit plus à expliquer le phénomène, et qu'on doit invoquer une rétention des sels sodiques par les tissus pendant la fièvre; à ce moment, la soude représente, en effet, 85 à 87 p. 100 de la somme des alcalis.

Quant à la potasse, son minimum d'excrétion ne se produit d'ordinaire qu'après la crise, après la chute de la fièvre qui arrête la décomposition des tissus antérieurement suractivée et le déversement correspondant des sels potassiques dans le sang ; à ce moment, la quantité de potasse peut n'être que $\frac{1}{3}$ ou $\frac{1}{4}$ et même quelquefois $\frac{1}{7}$ de la valeur moyenne de la sécrétion journalière pendant la fièvre (Salkowski). On peut encore invoquer, pour la potasse, à ce moment, une rétention par les tissus, mais qui se manifeste alors déjà que la soude est en accroissement notable.

En somme, on constate d'ordinaire le minimum de la soude urinaire au moment du summum fébrile terminal, et celui de la potasse après la crise et la défervescence, pendant que la soude remonte vers l'excrétion normale. On peut ajouter que le fiévreux excrète plus de potasse que de soude, et le convalescent plus de soude que de potasse. La transition entre l'urine fébrile et celle de la convalescence est tantôt graduelle, d'autres fois si rapide qu'elle s'effectue en deux jours.

Les conclusions qui précèdent sont le résultat des observations faites par Salkowski (1) sur la pneumonie, la fièvre récurrente, le typhus, l'érysipèle et la variole.

Il est peut-être bon, pour arriver à bien comprendre la cause des variations pathologiques de la soude et de la potasse dans les urines, d'en rappeler l'origine dans l'organisme. Toutes deux coexistent partout; mais la potasse prédomine de beaucoup dans les éléments cellulaires, globules sanguins, muscles (9 à 10 de K et 1,6 à 2,3 de Na p. 100 d'Az) et surtout dans ceux qui sont riches en lécithine, par exemple dans le cerveau et les nerfs (24 de K et 8 à 9 de Na p. 100 d'Az), et la soude, sous forme de chlorure de sodium, dans les liquides parenchymateux, le plasma sanguin, le chyle, la lymphe, etc. L'excrétion sodique est sous la dépendance presque unique du sel de cuisine ingéré, tandis que celle de la potasse dépend de l'alimentation azotée et, naturellement, du degré d'intensité de la combustion des tissus de l'organisme.

Nous avons vu précédemment (p. 1010) qu'Edlefsen explique la diminution de l'excrétion phosphorique, pendant la fièvre, par l'utilisation de celui qui provient de la désassimilation du tissu musculaire pour la formation de globules blancs nouveaux ; dans cette génèse, l'acide restant combiné à une partie de la potasse

(1) Salkowski, *Virchow's Archiv*, 1871, t. LIII, p. 221.

qui provient, elle aussi, de l'albumine du muscle en désintégration, on comprend la diminution simultanée de l'alcali dans les urines ; quant à la chute de la potasse après la fièvre, elle s'explique par l'absorption de l'alcali fourni par les aliments pour la régénération compensatrice de la substance musculaire.

Suivant Edlefsen (1), tout le temps que la fièvre détermine la désassimilation du tissu musculaire, le phosphate de potassium mis en liberté dans le plasma sanguin et le chlorure de sodium subissent des phénomènes de double décomposition avec production de nouveaux sels qui restent dans le plasma enrichi en matières azotées solubles, ce qui explique la diminution de la soude urinaire ; d'autant plus que, dans beaucoup d'affections, le chlorure de sodium s'accumule dans les transsudats ou infiltrations pathologiques, dans la sécrétion bronchique, dans le pus, ou sort avec la sueur.

On a constaté une absence complète de soude dans les urines de l'*atrophie jaune aiguë du foie*, mais avec une forte proportion de potasse (Schmeisser) ; les alcalis diminuent également dans les premiers jours de l'*arthrite* (Stokvis).

Dans le *scorbut*, on constate une diminution des alcalins contenus dans l'urine et notamment des sels de soude (Duchek, Hohlbeck) ; ce qui est loin d'être d'accord avec la théorie de Garrod qui rattache l'affection à un manque de sels de potassium, d'autant plus que, pendant la convalescence, le sodium augmente notablement, tandis que la potasse tombe encore plus bas (Duchek).

Dans les *affections stomacales* qui imposent une abstention presque complète d'aliments, on observe une diminution des alcalis, mais tout particulièrement de la potasse qui tombe à $0^{gr},625$ — $0^{gr},80$ pour $0^{gr},862$ à $1^{gr},755$ de soude (Salkowski) (2).

Valeur relative de l'excrétion des alcalis à l'azote total. — Zülzer a également déterminé la VALEUR RELATIVE DE L'EXCRÉTION DES ALCALIS PAR RAPPORT A celle de l'AZOTE TOTAL. Pour les vingt-quatre heures, il a trouvé 25 de K et 40 de Na par rapport à 100 d'azote ; on observe, dans les conditions normales, une proportionnalité parfaite entre l'excrétion de l'azote, celle des alcalis (surtout KOH) et aussi celle de l'acide phosphorique, parce que tous ces éléments proviennent de la désassimilation des tissus.

Aux divers moments de la journée, on trouve des variations dans la valeur des coefficients relatifs des alcalis qui deviennent :

	Pour la potasse.	Pour la soude.
Avant midi......	40	30
Après midi......	30	30
De nuit..........	20	40

Zülzer a constaté une augmentation du coefficient relatif de la potasse, comme, d'ailleurs, de celui de l'acide phosphorique, dans les *lésions cérébrales* et les divers *états dépressifs*, après absorption de chloroforme, d'éther, de chloral, de mor-

(1) Edlefsen, *Mitth. d. Ver. d. Schl.-Holst. Aerzte*, t. III, p. 3, 1882.
(2) Salkowski, *Virchow's Archiv*, t. LIII, p. 221, 1871.

phine, de bromure de potassium, d'alcool à hautes doses, etc.; il en est de même du *tabes dorsalis*, dont deux cas lui ont fourni les chiffres suivants :

	Potasse.	Soude.
Avant midi......	34,5 et 39,0	41,8 et 56,1
Nuit............	28,5 et 31,5	35,8 et 40,1

Au contraire, une diminution du coefficient de la potasse se produit dans tous les *états d'excitation*, après absorption de la strychnine, du phosphore, d'huile éthérée de valériane, de l'alcool à doses variables ; de même, aussitôt après l'attaque d'*apoplexie*, par suite de l'irritation cérébrale (14,2), tandis que le coefficient augmente après dix-sept jours (51,7).

Cette diminution se manifeste également dans le *scorbut*, pour les deux métaux, mais surtout pour le potassium, avec relèvement pendant la convalescence, surtout pour le sodium (Duchek et Hohlbeck), ainsi que dans l'*atrophie des reins*, dans laquelle Zülzer a trouvé :

	Potasse.	Soude.
Avant midi......	14,1 et 7,2	12,2 et 8,6
Nuit............	2,0 et 5,1	8,9 et 12,2

Ici, il semble y avoir rétention des métaux alcalins, ainsi que Fleischer l'a constaté pour l'acide phosphorique, par suite de la diminution continue du nombre des globules rouges dans la néphrite.

AMMONIAQUE

L'urine normale et fraîche contient des sels ammoniacaux dont l'ammoniaque est dégagée à froid par la chaux ou la magnésie. La proportion d'alcali, toujours faible, est de 0^{gr},7 en moyenne pour les vingt-quatre heures, chez l'adulte (Neubauer) (1), mais varie de 0^{gr},3 à 1^{gr},2. Knieriem donne, comme moyenne, le chiffre 0^{gr},625, peu différent de celui de Neubauer. Latschenberger (2) a trouvé, dans l'urine d'un adulte sain, 0^{gr},8325 d'ammoniaque pour les vingt-quatre heures, soit, à raison d'une émission totale de 1500 centimètres cubes avec densité de 1021, la proportion de 0^{gr},0555 AzH^3 p. 100. Schwarz (3) donne, comme moyenne, 0^{gr},155 avec limites extrêmes de 0 à 0^{gr},4325, chiffres notablement inférieurs à la moyenne de Neubauer.

Chez le chien (22 kilogrammes), Salkowski a trouvé de 0^{gr},8 à 0^{gr},9 d'ammoniaque dans les urines après une alimentation mixte de lard et de viande ; elle fait défaut chez le cobaye.

Suivant Coranda (4), l'alimentation carnée détermine le passage d'une plus

(1) Neubauer, *Journ. f. prakt. Ch.*, t. LXIV, p. 177.
(2) Latschenberger, *Wien. akad. Sitzgsber.* 1884.
(3) Schwarz, *Wien. med. Wochensch.*, 1893, 3.
(4) Coranda, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XII, p. 76, 1880.

grande quantité d'alcali dans les urines ($0^{gr},88$) qu'avec le régime mixte, et celui-ci en donne plus encore que le régime végétal, dans lequel la proportion d'ammoniaque tombe à $0^{gr},4$ pour les vingt-quatre heures. Chez un chien soumis successivement aux trois régimes différents, Caranda a trouvé que les proportions d'ammoniaque respectives étaient entre elles dans le rapport suivant: 2,4 : 1,55 : 1,0.

Cette production d'ammoniaque en excès, chez les carnivores qui ne reçoivent pas assez de sels de potasse ou de soude capables de se transformer en carbonates, favorise l'élimination de l'acide urique produit en grande quantité et qui, sans cela, s'accumulerait dans le sang (A. Gautier) (1).

L'ingestion d'acides libres, minéraux ou organiques, pourvu que ceux-ci ne soient pas transformés dans l'économie en acide carbonique, détermine, chez l'homme et les carnivores (Walter (2), Hallervorden) (3), une augmentation de l'ammoniaque urinaire, tandis que les alcalins agissent d'une manière inverse (Coranda, Munk et Salkowski). Si, au contraire, on fait ingérer soit du carbonate ammonique, soit d'autres sels ammoniacaux à acides organiques combustibles, on détermine une augmentation proportionnelle de l'urée chez les mammifères, de l'acide urique chez les oiseaux, sans influencer sensiblement l'élimination de l'ammoniaque. Les sels ammoniacaux à acide minéral fort (sulfate, chlorure) ou à acide organique incombustible augmentent la teneur de l'urine en ammoniaque (Neubauer et Feder).

Chez les herbivores, l'action des acides et des alcalis est précisément l'inverse de ce qui se produit chez les carnivores (Salkowski) (4).

L'ammoniaque contenue dans les urines a deux origines bien distinctes: une partie, qui atteint au maximum $0^{gr},5$ pour vingt-quatre heures, provient des ingesta solides et liquides et de l'air inhalé par les poumons ; dans des conditions anormales, cette partie de l'ammoniaque excrétée peut augmenter notablement par suite d'ingestion de sels ammoniacaux, de préparations ammoniacales, ou de certains condiments riches en ammoniaque, comme le raifort, ou après l'inhalation de la fumée de tabac. L'autre source de l'ammoniaque, et la plus importante, est la décomposition des matières albuminoïdes dans la désassimilation physiologique ; nous avons vu que la théorie la plus généralement admise aujourd'hui veut que l'albumine donne, comme produit final ultime, de l'ammoniaque et de l'acide carbonique qui, par leur union, forment le carbonate d'ammonium dont l'urée résulterait par une déshydratation (p. 738). Il est donc naturel qu'une minime partie du sel ammoniacal échappe à cette transformation et passe en nature dans les urines.

Variations pathologiques. — A l'état pathologique, on a constaté une AUGMENTATION absolue, aussi bien que par rapport à l'urée, DE L'EXCRÉTION AMMONIACALE dans l'*hépatite interstitielle* (2,6 fois plus), dans la *cirrhose* (Hallervorden et Sta-

(1) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1892, p. 634.
(2) Walter, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. VII, p. 148.
(3) Hallerworden, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XII, p. 237, 1880.
(4) Salkowski, *Virchov's Archiv*, t. LIII, p. 1, 58 et 486.

delmann) (1) par suite de la lésion du foie, siège de la transformation physiologique de l'ammoniaque en urée ; aussi est-ce dans les maladies du foie que l'on voit l'ingestion d'acides exercer l'influence la plus grande sur la sécrétion urinaire de l'ammoniaque ;

Dans les *maladies fébriles aiguës* (typhus, tuberculose, fievre récurrente, pneumonie) et proportionnellement à l'intensité de la fièvre (Duchek, Hallervorden), probablement à la suite de la formation pathologique d'une quantité d'acide beaucoup plus forte qu'à l'état normal et que l'alcali neutralise dans le sang, préalablement à leur excrétion rénale ;

Dans le *diabète* (Hallervorden (2) Stadelmann) (3), surtout avec application du régime carné exclusif, auquel cas Minkowski a trouvé jusqu'à 2 grammes et 2gr,5 d'ammoniaque dans les vingt-quatre heures, peut-être pour la même raison que précédemment, ce qui expliquerait l'influence du carbonate de soude qui, en saturant les acides produits en excès (acide lactique, acide glycuronique, etc.), diminue l'élimination de l'alcali par les urines (Wolpe) (4).

L'AMMONIAQUE DIMINUE dans la *leucémie splénique* (Hallervorden, Stadelmann, Leube) et dans quelques cas de *néphrite* (Leube).

Les maladies chroniques paraissent, en général, sans influence sur l'élimination de l'ammoniaque (Leube, Hallervorden).

L'excrétion ammoniacale est augmentée à la suite de l'ingestion de la morphine à hautes doses (Eliassow) (5), diminuée, au contraire, sous l'influence de l'eau chargée de protoxyde d'azote (Ritter) (6) et des bains froids, alors que les bains chauds sont sans action, malgré la diurèse et l'hypersécrétion de l'urée (Hallervorden).

GAZ DES URINES (7)

Comme tous les liquides de l'économie, les urines contiennent des gaz en dissolution, oxygène (2), azote et surtout acide carbonique, ce dernier en partie libre, en partie combiné. Les proportions de ces divers gaz sont assez variables, ainsi qu'il résulte des analyses de Planer, Pflüger et Cl. Bernard.

1.000 centimètres cubes d'urine donnent, suivant les circonstances, de 62 à 164 centimètres cubes de gaz composés, pour cent volumes de mélange, de :

Oxygène.........	0cc,5 à 2cc,5
Azote...........	5 5 à 20 6
Acide carbonique.	78 6 à 94 05

(1) Hallervorden et Stadelmann, *Jahr. f. Thierch.*, t. X, p. 260, 1880, et t. XIII, p. 249, 1883.
(2) Wolpe, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXI, p. 138, 1886.
(3) Stadelmann, *Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 526, 1883.
(4) Hallevorden, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XII, p. 237, 274, 1880.
(5) Eliassow, *Neurol. Centralbl.*, 1882, p. 369.
(6) Ritter, *Rev. méd. de l'Est.*, 1874, p. 41.
(7) Voir : *Ch. des liq. et des tissus de l'organisme*, 3e partie, I, Gaz des sécrétions et excrétions, p. 294.

C'est donc l'acide carbonique qui domine. Quant à l'oxygène, il provient de l'air extérieur qui s'est introduit dans l'appareil à extraction; car l'urine fraîche, prise au sortir de l'uretère, est absolument exempte d'oxygène que ne parvient pas à déceler la réaction de l'hémoglobine réduite (Hoppe-Seyler) (1).

Presque tout l'acide carbonique se dégage sous l'action prolongée du vide de la pompe à mercure, mais avec une certaine difficulté tenant à ce qu'il sort d'une combinaison dissociable, telle que le carbo-phosphate de soude (Pflüger), et probablement aussi un carbo-phosphate terreux ; nous savons, en effet, que l'ébullition détermine souvent, dans les urines normales, l'apparition d'un louche plus ou moins prononcé dû à la précipitation de phosphate de chaux qui se redissout dans une goutte d'acide acétique ; il semble logique d'admettre que ce sel terreux est sorti de sa combinaison soluble avec l'acide carbonique chassé par l'ébullition.

Ce n'est que dans des cas exceptionnels et après l'ingestion d'alcalins ou de sels alcalins à acides organiques combustibles dans l'économie (Planer), que l'urine contient de l'acide carbonique combiné déplaçable seulement par les acides.

(1) Hoppe-Seyler, *Jahresb. f. Thierch.*, t. VII, p. 108 et 112, 1877.

CHAPITRE XII

SÉDIMENTS ET CALCULS URINAIRES

I. — SÉDIMENTS URINAIRES

Division, caractères généraux, signification. — Nous avons déjà étudié ailleurs (1) les conditions de production des sédiments urinaires et leurs caractères distinctifs au point de vue physique et chimique : il ne nous reste donc que peu de choses à ajouter ici sur ce sujet.

On peut admettre que les sédiments urinaires les plus fréquents, tels qu'ils se trouvent dans une urine mixte de vingt-quatre heures, se *divisent* en quatre groupes principaux, au point de vue de leurs caractères et de ceux de l'urine qui les renferme : — 1° Le sédiment est briqueté, très dense, d'aspect cristallin, et l'urine très acide, quand il est de nature urique ou *uratique ;* les cristaux uriques peuvent être mélangés d'octaèdres d'oxalate de chaux en plus ou moins grande abondance ; — 2° le dépôt est blanc, moins dense ; l'urine est alcaline et dégage une odeur ammoniacale particulière, quand il est constitué par des *phosphates terreux* accompagnés quelquefois d'oxalate de chaux et d'urate ammonique ; — 3° le dépôt est blanc, un peu muqueux, quoique assez dense, et se produit dans un liquide à réaction acide, quand il est formé de *globules de pus* en grande quantité, avec de plus ou moins nombreux éléments épithéliaux, et quelquefois, des cylindres du rein ; — 4° enfin, le dépôt est rouge sang et donne au liquide urinaire à réaction acide dans lequel il est mis en suspension par l'agitation, un aspect sanguinolent caractéristique qui disparaît souvent après que le dépôt s'est tassé de nouveau, quand ce dernier est constitué par des *globules de sang.*

En dehors de ces quatre variétés presque typiques, on observe fréquemment des formes mixtes.

On peut, d'ailleurs, *caractériser* avec une certaine exactitude la nature des

(1) *Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme,* p. 133-140.

dépôts avant de recourir à l'emploi du microscope, par des réactions extrêmement simples. Si par l'échauffement de la masse liquide à réaction naturellement *acide* dans laquelle ils sont en suspension, ils disparaissent, plus ou moins complètement redissous, ils sont constitués par des urates acides et étaient colorés en rouge brique ; s'ils persistent avec leur coloration primitivement blanc grisâtre, ils peuvent contenir mucus, pus, bactéries ou spermatozoaires ; dans le cas d'une urine *alcaline*, le dépôt grisâtre est dissous, à chaud, après addition d'un peu d'acide acétique, avec dégagement de bulles gazeuses s'il est formé de carbonates terreux, sans dégagement s'il est constitué par des phosphates ; si, dans ces conditions, il n'est pas dissous, c'est qu'on a affaire à du pus.

Au point de vue clinique, la *signification* des sédiments urinaires est double : 1° ils donnent des indications sur les phénomènes de désassimilation dans l'organisme malade, et, par l'apparition de principes sédimentaires particuliers qui n'existent normalement que dissous et en petite proportion, tels que acide urique, acide oxalique, acide hippurique, etc., ils traduisent une production anormale de ces principes ; 2° ils permettent de reconnaître la nature et le siège de certains processus pathologiques locaux qui affectent les organes uropoïétiques.

C'est ainsi que la présence du pus dans une urine indique l'existence d'un processus purulent dans une partie ou immédiatement au contact des voies urinaires, que celle des cylindres urinaires correspond à certaines modifications pathologiques du parenchyme rénal, que la composition chimique d'un sédiment salin renseigne sur la nature probable d'un calcul vésical dont la présence a été diagnostiquée préalablement. D'autre part, la présence d'un sédiment préexistant dans l'urine au moment de son émission est plus grave que celle d'un dépôt qui ne se forme qu'après le repos d'une urine qui était limpide au sortir de la vessie ; car elle constitue une prédisposition aussi favorable pour la production de calculs que fâcheuse pour celui qui en est le sujet. Ceci montre encore l'importance, pour le praticien, de renseignements précis sur l'état de limpidité de l'urine au moment de la miction et sur les conditions pathologiques qu'elle peut présenter ; il nous suffira de rappeler, à ce sujet, dans le cas d'urine sanguinolente, l'utilité qu'il y a, pour le diagnostic de l'origine du sang, de savoir dans quelles conditions s'effectue le mélange du sang à l'urine (Voir *Anal. chim. des liquides et tissus de l'organisme*, p. 16).

Traitement préalable de l'urine sédimentaire. — Quelquefois, malgré une filtration répétée, on n'arrive pas à obtenir une urine suffisamment limpide pour l'examen chimique, ce qui se présente particulièrement en présence de bactéries qui passent avec persistance à travers les pores du papier. En pareil cas, Ultzmann (1) conseille d'agiter l'urine, dans un verre à expériences, avec deux ou trois centimètres cubes de carbonate de baryte en poudre, et de jeter le mélange sur filtre ; le liquide passe limpide, cette fois, et non altéré dans sa composition chimique.

Pour éviter toute fermentation ou putréfaction de l'urine, pendant qu'elle est

(1) Ultzmann, *Vorl.*, 1 *Heft*, Wien, 1888.

abandonnée au repos pour permettre la séparation des sédiments, et, en outre, pour empêcher la précipitation, ultérieure à l'émission, d'un sédiment urique dont la formation ne fait qu'ajouter aux difficultés de l'examen microscopique du sédiment préformé, on peut additionner l'urine de 20 à 30 p. 100 d'une solution presque saturée de borax et acide borique à parties égales, obtenue en dissolvant 12 grammes de chaque produit dans 100 d'eau chaude et filtrant (Wendriner) (1). En présence de ce mélange, les urates précipités se redissolvent seuls, la précipitation des phosphates terreux par suite d'une fermentation ammoniacale est empêchée par l'acide borique libre, enfin les éléments organisés se tassent au fond du vase sans la moindre altération morphologique.

On peut avoir intérêt à assurer la *conservation d'un sédiment urinaire organisé* (épithéliums, cylindres, globules de pus), pendant longtemps. Voici le procédé que recommande Heitzmann (2) : après tassement du sédiment, on décante le liquide surnageant et additionne le résidu boueux de cinq à six fois son volume d'une solution aqueuse d'acide chromique à 0,5 p. 100 qu'on laisse en contact au moins trois semaines, mais en la renouvelant tous les deux jours pour éviter la formation de moisissures. Quand le sédiment a pris une teinte jaune verdâtre, on remplace la solution chromique par de l'alcool dilué, et l'on met à l'abri dans un flacon bien bouché où le dépôt urinaire peut se garder plusieurs années, à la seule condition de changer l'alcool tous les ans. On monte ensuite les préparations microscopiques dans la glycérine.

1° *Sédiments phosphatiques*

Les sédiments phosphatiques sont constitués par des sels terreux et sont caractéristiques de la réaction alcaline de l'urine indispensable à leur formation. Si l'alcalinité est due à l'ammoniaque résultant de la fermentation de l'urée, le sédiment est constitué par un mélange de phosphate ammoniaco-magnésien et de phosphate tricalcique, dans la proportion de 67 du premier pour 33 du second, d'après Neubauer; la réaction est-elle provoquée par des alcalins autres que l'ammoniaque, c'est le phosphatique bicalcique PhO^4CaH qui paraît se précipiter.

La présence de sédiments phosphatiques dans une urine constitue la PHOSPHATURIE, caractérisée par une urine à réaction alcaline, quelquefois neutre ou amphotère, avec trouble blanc grisâtre ou blanc verdâtre qui, d'ordinaire, se tasse assez vite en laissant un liquide surnageant clair, mais peu coloré. La densité est habituellement normale.

La dénomination de phosphaturie ne devrait être appliquée qu'aux cas où l'urine en présente les caractères au moment même de son émission, c'est-à-dire quand le trouble urinaire s'est déjà produit dans la vessie; mais, par extension, on la donne également aux cas où le trouble phosphatique ne se produit qu'après l'émission, pendant le refroidissement ou par le repos de l'urine.

(1) Wendriner, *Centralbl. f. Bakteriol.*, t. V, p. 290.
(2) Heitzmann, *Centralbl. f. klin. Med.*, 1889, n° 36, p. 624.

La phosphaturie peut se manifester dans des conditions physiologiques, quand le sang, beaucoup plus alcalin que d'ordinaire, donne lieu à une excrétion urinaire moins acide, neutre ou alcaline. L'excès d'alcalinité du sang peut tenir à diverses causes : il peut y avoir ou ingestion d'alcalis à haute dose (eaux de Vichy, bicarbonate de soude), ou bien les alcalis proviennent de l'alimentation exclusivement végétale dont les sels alcalins à acides organiques sont transformés, par leur combustion dans l'organisme, en carbonates alcalins. Dans d'autres circonstances, il y a soustraction au sang d'une quantité notable d'acide, par exemple d'acide chlorhydrique sécrété en surabondance pendant la digestion d'un repas très riche en matières protéiques ; mais, en ce cas, l'alcalinité de l'urine est essentiellement passagère ; car la combustion ultérieure de l'albumine assimilée déversera dans le sang une proportion notable d'acide sulfurique.

Au point de vue pathologique, la phosphaturie a une grande importance diagnostique ; elle place en effet le malade en puissance de formation de calcul dans la vessie atteinte de cystite.

Quant à la cause de la phosphaturie pathologique, en dehors d'une cystite primitive, si fréquente chez le vieillard, on en est encore réduit à des hypothèses sur sa nature ; Finger la rattache à un excès d'alcalinité dans le sang, sans dire d'où vient cet excès ; Peyer la considère comme une sécrétion anormale des reins, particulièrement consécutive à des anomalies sexuelles et produite alors par une action réflexe, ou par hystérie, ou par neurasthénie. L'oxalurie se produit de la même façon et peut alterner avec la phosphaturie ; enfin Sentner attribue la phosphaturie à une augmentation de l'excrétion calcaire qu'il a constatée dans un cas.

2° *Sédiments uratiques*

Le plus souvent, les sédiments briquetés se forment dans l'urine après son émission, pendant son refroidissement ; c'est dans ces cas que, mis en suspension dans le liquide que l'on chauffe à 40°, ils se redissolvent, pour se précipiter de nouveau par l'abaissement de température du liquide. Mais souvent, dans la diathèse urique, particulièrement chez les goutteux, l'urine renferme déjà, au sortir de la vessie, des cristaux d'acide urique ; et, dans ce cas, le dépôt ne se dissout pas intégralement, loin de là, quand on restitue à l'urine refroidie la température du corps.

Il y a intérêt, en pareil cas, à se rendre compte de la proportion de sable urique préexistant dans la vessie ; il est facile de le faire en filtrant sur un petit filtre taré un certain volume de l'urine fraîchement émise, lavant à l'eau froide, séchant et pesant (Rosenfeld) (1).

Quant à la cause première de la présence de ces cristaux uriques dans l'urine de la miction, consiste-t-elle en une surproduction urique, ou en une diminution de la capacité dissolvante de l'urine pour l'acide urique, ou encore en une augmentation de la concentration et de l'acidité de l'urine qui diminue son pouvoir

(1) Rosenfeld, *Centralbl. f. inn. Med.*, 1895, n° 28, p. 273.

dissolvant par l'acide urique? Il est probable qu'elle est mixte, et que les divers éléments qui viennent d'être énumérés interviennent simultanément pour déterminer l'insolubilité partielle de l'acide urique.

3° *Sédiments de cystine*

Nous savons que l'on ne trouve qu'exceptionnellement de la cystine dans les urines et que, par sa présence, elle constitue la *cystinurie* (p. 833).

Ces sédiments ne sont pas préformés d'ordinaire et n'apparaissent, dans la plupart des cas, que quelques heures après l'émission; la cystine ne se sépare à l'état cristallisé que très lentement, si bien que la cristallisation dure encore que l'urine est déjà en voie de putréfaction.

La cystine adhère fortement aux parois du vase qui semble recouvert de petits grains de sable, et se présente au microscope sous l'aspect de paillettes incolores, transparentes, brillantes et hexagonales, souvent réunies en groupe, solubles dans l'ammoniaque et l'acide chlorhydrique (Czapeck). Elle est fréquemment associée, quand l'urine est acide, à des cristaux d'acide urique et d'oxalate de chaux, et quelquefois même, avant l'établissement de la fermentation alcaline de l'urine, à des cristaux de phosphate tricalcique.

4° *Sédiments de xanthine*

Les sédiments de xanthine sont encore plus rares que les précédents. Bence-Jones (1) l'a trouvée, en 1868, sous forme de cristaux microscopiques ovalaires et aplatis dans le sédiment urinaire d'un garçon de neuf ans et demi. Weiske (2) a observé un sédiment de xanthine dans une urine de bélier atteint de leucémie.

5° *Sédiments de cholestérine*

La présence de la cholestérine dans l'urine est d'une extrême rareté, ce qui n'a rien d'étonnant étant donnés ses caractères de solubilité spéciaux, son origine et sa voie d'élimination normale, la bile. Aussi ne la rencontre-t-on jamais dans l'urine de l'homme sain, mais seulement et exclusivement dans des circonstances pathologiques; dans ce dernier cas, elle ne provient pas d'une excrétion rénale, mais des voies génito-urinaires, et doit être rattachée à la décomposition des principes immédiats des globules rouges, de l'épithélium rénal, des globules de pus, etc. Elle se dépose en cristaux tabulaires caractéristiques aussi bien dans les urines acides que dans les urines alcalines, puisqu'elle n'est dissoute que par les savons alcalins (Glinski) (3).

(1) Bence-Jones, *Journ. of the chem. soc.*, 1862, p. 68.
(2) Weiske, cité par Hoppe-Seyler, *Physiol. Ch.*, p. 395.
(3) Glinski, *Wratsch.* 1893, n° 35, p. 972, et *Jahr. f. Th.*, 1893, p. 584.

II. — CALCULS URINAIRES (1)

Les conditions de production des calculs urinaires dans la vessie ou les bassinets sont celles qui président à la formation des sédiments, avec cette différence que la solidification de la matière saline qui devient moins soluble ou insoluble, s'effectue par cristallisation autour d'un centre d'attraction solide déposé dans les voies urinaires, soit naturellement (fragment de mucus, petit caillot sanguin, etc.), soit artificiellement (débris de sonde, grain de blé, etc., introduit dans la vessie). Dans ces conditions, l'accroissement du calcul se fait le plus souvent par couches concentriques nettement visibles sur une coupe transversale, et aboutit à la formation de concrétions plus ou moins volumineuses, plus ou moins denses, plus ou moins dures, suivant la nature de la substance qui les constitue. Les couches concentriques sont quelquefois séparées les unes des autres par une mince épaisseur d'une matière étrangère, de mucus par exemple, qui agglomère ces couches entre elles.

Les calculs sont le plus souvent homogènes, c'est-à-dire formés d'une seule substance à l'exclusion presque complète d'autre matière : calculs d'urates, de phosphates terreux, d'oxalate de chaux ; plus rarement la nature des couches peut alterner, une couche de phosphate de chaux recouvrant par exemple une couche d'acide urique, une couche d'oxalate de chaux se trouvant intercalée entre deux couches uriques. Cependant, certains calculs volumineux sont constitués, dans la partie centrale, d'un très gros noyau d'une matière déterminée, xanthine par exemple, tandis que la périphérie, très épaisse également, est formée uniquement de phosphates terreux. Cette disposition montre deux natures de cristallisations bien différentes qui se sont succédées ; la première phase a donné naissance, dans une urine acide, à la concrétion xanthique ; mais celle-ci a déterminé, par sa présence, une irritation de la vessie, une cystite avec modification consécutive de la réaction du contenu qui, d'acide, est devenu alcalin et a provoqué la précipitation des phosphates terreux. Ceux-ci, en s'agglomérant autour du premier calcul rose de xanthine, ont ainsi provoqué la formation de la nouvelle couche extérieure blanche et de nature phosphatique.

Les concrétions urinaires sont plus ou moins denses, plus ou moins dures ; de tous, ce sont les calculs d'oxalate de chaux qui sont les plus lourds, par suite de leur extrême compacité, et aussi les plus durs ; aussi résistent-ils à la lithotritie ; les plus légers et les plus friables sont les calculs de phosphates terreux : les concrétions uriques tiennent le milieu entre les deux variétés précédentes. Les concrétions phosphatiques sont d'ordinaire gris blanchâtre à la coupe, et d'aspect terreux homogène ; les calculs uriques, toujours colorés par le pigment urinaire, sont gris jaunâtre ou jaune brunâtre avec structure nettement concentrique ; ceux d'oxalate de chaux sont plus ou moins foncés, avec couches con-

(1) Voir : *Analyse chimique des liquides et des tissus de l'organisme*, p. 140.

centriques le plus souvent mal définies, et surface souvent colorée en brun par des pigments sanguins.

Nous allons dire quelques mots de chaque variété de calculs urinaires, en les plaçant dans l'ordre décroissant de fréquence, c'est-à-dire commençant par les calculs uriques et terminant par ceux de xanthine et de cystine.

1° *Calculs uriques.* — De beaucoup les plus nombreux, les calculs uriques sont jaune rougeâtre quand ils sont frais, jaunâtres une fois désséchés. Leur volume peut atteindre celui d'un petit œuf de poule. Leur surface est lisse et leur dureté assez grande, pas assez cependant pour qu'ils soient réfractaires à l'action du lithotriteur. Divisés par la scie, ils présentent toujours une structure confusément cristalline, mais formée de couches concentriques très nettes, de couleurs variables et alternant du gris jaunâtre au brun. Leur poussière est jaune et se dissout plus ou moins facilement dans une grande quantité d'eau bouillante ; par le refroidissement, la solution laisse se reprécipiter des cristaux blancs d'acide urique et d'urates acides. En effet, outre l'acide urique libre, les calculs uriques renferment quelquefois de l'urate acide de potassium, les urates acides de calcium et de magnésium, plus rarement le sel ammonique.

La formation de ces calculs dépend de conditions diverses, parmi lesquelles les plus importantes sont la richesse de l'urine en acide urique et le pouvoir dissolvant très variable de l'urine pour l'acide urique, lequel est le plus souvent indépendant du degré d'acidité du liquide. On comprend, dès lors, le rôle des alcalins à doses un peu élevées, qui interviennent pour assurer la solubilité de l'acide urique, en outre de leur aide éminemment favorable à l'action oxydante de la spermine (Poehl) ; cependant, s'ils peuvent éviter la formation ou arrêter l'accroissement des calculs uriques, on ne peut espérer qu'ils exerceront leur action dissolvante sur les calculs une fois formés.

2° *Calculs phosphatiques.* — En général volumineux et souvent irréguliers de forme, leur surface est assez lisse, grisâtre, leur densité beaucoup moindre que celle des précédents ; ce sont les plus friables de tous les calculs ; leur cassure est blanche ou grisâtre, poreuse et leur poussière blanche ; la surface de section n'est guère cristalline, sauf pour le phosphate ammoniaco-magnésien. Prenant toujours naissance dans une urine alcaline, ils sont formés des phosphates terreux de ce liquide précipités à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien et de phosphate tricalcique, avec une très minime quantité de carbonate de chaux. Quelquefois on observe des calculs dans lesquels prédomine de beaucoup l'un ou l'autre des phosphates terreux ; ceux de phosphate ammoniaco-magnésien sont blancs, d'aspect cristallin à la coupe, et leur poudre fond quand on la chauffe, en dégageant de l'ammoniaque et laissant un résidu de pyrophosphate de magnésium ; les calculs de phosphate de chaux, blancs ou grisâtres, ont une cassure terreuse, et leur poudre ne fond pas, ni ne dégage d'ammoniaque quand on la calcine. Souvent les deux phosphates forment des couches alternantes dans un même calcul.

Les calculs phosphatiques exigeant, pour leur production, une urine alcaline, il suffit, pour en empêcher la formation, arrêter leur accroissement et même provoquer leur dissolution partielle, de recourir aux limonades à acide minéral,

qui combattront l'alcalinité de l'urine et, en lui restituant son acidité normale, désagrégeront les calculs déjà formés et les réduiront en une gangue sédimenteuse pour laquelle l'urèthre sera suffisamment perméable.

3° **Calculs d'oxalate de chaux**. — Ces calculs, encore nommés *calculs muraux* à cause de leur surface extérieure mamelonnée rappelant l'aspect d'une mûre, sont les plus denses, les plus compacts, les plus durs et les plus dangereux de tous les calculs. En effet, ils sont formés d'oxalate cristallin et dur, fortement cimenté par une gangue organique, et leur surface irrégulière, hérissée d'aspérités, irrite continuellement la vessie, provoque un suintement continuel de mucus et de sang qui agrègent la masse des cristaux et colorent la surface en brun plus ou moins foncé. Leur cassure est nettement cristalline, de coloration variable du gris au brun, suivant la quantité de pigment sanguin incorporé; leur poussière est insoluble dans l'acide acétique, soluble seulement dans les acides minéraux.

Les calculs muraux joignant à une dureté extrême, que la lithotritie n'arrive pas à vaincre, une insolubilité complète dans les acides organiques, ne peuvent être éliminés de la vessie que par l'opération de la taille ; les limonades à acides minéraux restent sans effet sur eux.

4° **Calculs de carbonates terreux**. — Assez fréquents chez les herbivores dont l'urine, dite *jumenteuse*, est troublée par du carbonate de chaux, ils sont fort rares chez l'homme ; on ne connaît qu'un seul calcul de carbonate de magnésium. En revanche, le carbonate de chaux accompagne souvent les phosphates terreux dans les calculs phosphatiques.

5° **Calculs de xanthine.** — Ces calculs, dont on compte les exemplaires connus à ce jour, sont fort rares. Le premier, signalé par Marcet (1), présentait une couleur cannelle (d'où le nom de la xanthine) et une texture lamellaire. Liebig et Wöhler ont analysé un calcul de xanthine qui pesait 18 à 20 grammes. Un autre calcul, analysé par Hoppe-Seyler (2) qui y a trouvé 97 à 98 p. 100 de xanthine, sans trace d'hypoxanthine, acide urique et guanine, montrait une stratification concentrique, une cassure d'un brun clair avec éclair cireux. Gobel a constaté la présence de la xanthine dans certains bézoards orientaux. Lebon (3) a étudié un calcul très curieux, formé d'un noyau de xanthine avec trace d'urate de chaux, de coloration brun cannelle, amorphe, prenant l'éclat de la cire par le frottement et constituant la masse principale, enveloppé d'une couche d'oxalate de chaux de 1 millimètre d'épaisseur, puis d'une dernière couche superficielle de même épaisseur, de phosphates tricalcique et ammoniaco-magnésien mélangés.

Un autre calcul extrait par la taille, de la vessie d'un garçon de quinze ans, a été étudié par Garnier (4). Il est formé d'un noyau olivaire très régulier, de dimensions axiales 38 et 20 millimètres, constitué par des couches concentriques de xanthine très régulièrement emboîtées et alternativement brun lilas et lilas

(1) Marcet, *Ann. de Ch. et de Ph.* (2), t. XIII, p. 14, 1820.
(2) Cité par Wurtz, *Chimie biologique*, p. 789.
(3) Lebon, *C. R. Acad. d. Sc.*, t. LXXIII, p. 47.
(4) Garnier, *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1884, n° 6, 15 août.

clair, de $\frac{1}{4}$ de millimètre d'épaisseur, se laissant très facilement déboîter les unes des autres. Leur substance amorphe, très dure et très fragile, prend le brillant de la cire pour le frottement. Ce noyau est enveloppé d'une couche de 5 à 8 millimètres d'épaisseur d'une matière blanche, crayeuse, constituée par un mélange de phosphate de chaux qui prédomine, de phosphate ammoniaco-magnésien avec un peu de carbonate de chaux. Voici, d'ailleurs, les données numériques de ce calcul encore plus remarquable que celui de Lebon, et dont la genèse probable, en deux phases distinctes, a été donnée précédemment (p. 1051) :

	Poids total......................	58 grammes.
	Volume total.....................	37 cent. cubes.
	Volume du noyau..................	8 cent. cubes.
	Densité moyenne..................	1,56 —
Dimensions :	Grand axe du calcul entier........	51 millimètres.
	Petit —	22 —
	Grand axe du noyau ellipsoïde.....	38 —
	Petit —	20 —

6° ***Calculs de cystine.*** — Ces calculs, encore fort rares, ont un aspect et des propriétés physiques toutes spéciales. De forme assez régulièrement ronde, ils sont d'ordinaire assez petits, de la dimension d'un pois environ, et souvent en nombre multiple dans la vessie (Czapeck) (1) ; cependant, on en a rencontré de la grosseur d'un œuf de poule et pesant 45 grammes (Ultzmann) et même 53 grammes (Beneke). Ils sont légers, blanc jaunâtre ou verdâtre, translucides, à surface hérissée par les pointements des cristaux de cystine, faciles à entamer et à couper ; leur section montre une texture cristalline radiée et un éclat jaunâtre cireux.

La plupart de ces calculs sont constitués par de la cystine pure ; ils peuvent cependant avoir un noyau d'une autre substance, particulièrement d'acide urique, et, par réciprocité, l'acide urique peut entourer un noyau de cystine. Ils peuvent encore renfermer des phosphates terreux et de l'oxalate de chaux ; ce qui n'a rien d'étonnant, si l'on se souvient de la facilité avec laquelle les urines de cystine subissent la fermentation ammoniacale.

On a observé des calculs de cystine chez des enfants d'un an (Ultzmann), et on en a vu se produire également chez le chien.

7° ***Calculs mixtes.*** — Les calculs mixtes, encore assez fréquents, sont d'ordinaire formés de couches successives d'éléments divers, tels que acide urique, oxalate de chaux et phosphates terreux, cystine ou xanthine et phosphates, etc. Dans des cas très rares, on a également reconnu la présence, dans certains calculs, de bleu ou de rouge d'indigo.

8° ***Calculs de cholestérine.*** — Ce que l'on a dit précédemment de l'origine de la cholestérine, que l'on peut rencontrer exceptionnellement dans les sédiments

(1) Czapeck, *Prag. med. Wochensch.*, 1888, n° 50, p. 545.

urinaires, explique la plus grande rareté encore des calculs de cholestérine. Horbaczewski (1) en décrit un, extrait par l'opération de la taille de la vessie d'une petite fille de six ans; ce calcul, très curieux, pesait 25gr,5 et présentait la composition suivante:

Matières organiques....	95,99	Cholestérine......	95,84
		Matières diverses..	0,15
Sels minéraux.........	0,55		
Eau..................	3,46		
	100,00		

Le même auteur a constaté la nature graisseuse de cinq petits calculs de 0gr,5 chacun, extraits de la vessie d'un homme de cinquante-six ans; ils contenaient, pour 100 parties, 51,5 d'acides gras, 33,5 de graisses avec des traces seulement de cholestérine, 11,7 de matières organiques diverses, 0,8 de cendres et 2,5 d'eau.

Matériaux divers trouvés dans les calculs urinaires. — En dehors des éléments qui entrent dans la composition des calculs urinaires et qui permettent de les distribuer dans les classes décrites précédemment, on a encore signalé la présence accidentelle d'autres principes, tels que la *silice*, qui est cependant extrêmement rare dans les calculs de l'homme, mais peut se rencontrer dans la proportion de 71,05 p. 100 dans les calculs urinaires du mouton (Liebner) (2), la *cholestérine* qui formait la partie principale d'un calcul urinaire recouvert d'une couche d'acide urique et d'origine féminine (Güterbock) (3), enfin une matière assez mal déterminée, molle et d'aspect gras, que Heller (4) a nommée *urostéatite* et qui serait un acide particulier, l'*acide lithurique* $C^{29}H^{36}Az^{2}O^{17}.H^{2}$ ou $C^{30}H^{36}Az^{2}O^{18}.H^{2}$, contenu à l'état de sel de magnésium dans des calculs mous de bovidés nourris avec du maïs vert (Roster) (5).

(1) Horbaczewski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 335, 1893.
(2) Liebner, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLXV, p. 104.
(3) Güterbock, *Arch. f. Pathol. Anat.*, t. LXVI, p. 273.
(4) Heller, *Arch. f. physiol. u. pathol. Ch.*, 1845, p. .
(5) Roster, *Ann. d. ch. u. Pharm.*, t. CLXV, p. 104.

CHAPITRE XIII

INFLUENCE DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES OU AUTRES SUR LA COMPOSITION DE L'URINE

Généralités

Un grand nombre de substances non alimentaires, introduites dans l'organisme par une voie quelconque, bouche, anus, injection sous-cutanée, application dermique, inhalation, à titre médicamenteux ou non, sont absorbées et conduites plus ou moins vite à l'émonctoire rénal, par lequel elles sortent du corps, tantôt sous leur forme primitive, tantôt après avoir subi des modifications plus ou moins profondes dans leur nature et leur composition. Les corps très solubles et non susceptibles d'une oxydation passent d'ordinaire très rapidement dans les urines, sous leur forme primitive (iodures, bromures); ceux qui sont l'objet de modifications chimiques, sous l'influence de l'activité biologique des liquides et des tissus de l'économie humaine, peuvent échapper en partie à cette modification et apparaître en nature dans l'urine, surtout quand la dose ingérée est assez considérable pour que la transformation n'ait pas le temps suffisant de devenir complète (acides benzoïque, salicylique).

C'est à Wöhler que l'on doit les premières recherches faites dans cette direction ; en 1827, il a publié les résultats de son travail et en a tiré des conclusions d'une importance capitale sur les processus d'oxydation dont l'économie est le siège, en faisant ressortir le rôle que jouent les alcalins dans les combustions intraorganiques. Ce travail, si remarquable pour l'époque, a été le point de départ de nouvelles et nombreuses recherches auxquelles, dans les trente dernières années, de nombreux physiologistes, comme Baumann, Jaffé, Brieger, Salkowski, E. et R. Külz, Poehl, et tant d'autres ont consacré toute leur activité.

Dans l'exposé succinct des résultats acquis à l'heure actuelle, nous diviserons les composés dont nous aurons à parler en deux séries naturelles : — 1° corps ou composés minéraux ; — 2° composés organiques.

I. — COMPOSÉS MINÉRAUX

1° **Métaux lourds**. — Les sels métalliques proprement dits, dont les bases forment avec l'albumine des combinaisons absorbables seulement après leur redissolution par les alcalis ou les chlorures alcalins, n'apparaissent guère dans l'urine que lorsqu'ils sont introduits à haute dose dans l'organisme, leur voie d'élimination normale étant la bile. L'urine paraît alors souvent contenir le métal sous la forme d'une combinaison organique dans laquelle l'électrolyse ne peut le mettre en évidence qu'après la destruction préalable de la combinaison par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique; le fait a été démontré récemment, pour le plomb, par Frankel (1). Il n'en est plus de même des préparations arsenicales qui passent assez facilement dans l'urine, bien qu'elles soient également éliminées par la bile dans laquelle on retrouve les dernières traces de la substance active que contenait encore l'économie. Pour le mercure et le plomb, on peut activer leur excrétion par l'urine, en recourant à l'iodure de potassium dont Melsens a démontré l'action sur le mercure qu'il fait sortir des combinaisons albuminoïdes contenues dans le corps et transforme en iodure double soluble, dialysable et plus rapidement éliminé par les reins.

2° **Métaux terreux**. — Les sels alcalino-terreux de baryum, calcium et magnésium qui ne peuvent pas être modifiés dans les liquides de l'organisme, comme le sont ceux des métaux proprement dits, passent assez facilement dans les urines après leur ingestion, ainsi qu'on le constate pour les sels de magnésium quand la dose n'est pas purgative (p. 1032), auquel cas ils sont presque intégralement évacués par le rectum avec les selles diarrhéiques qu'ils provoquent.

3° **Sels alcalins**. — Les alcalis et carbonates alcalins sont saturés par les sels acides de l'urine dont ils diminuent l'acidité, à laquelle ils peuvent même substituer une réaction alcaline quand ils sont ingérés en quantité notable; il en est de même des sels alcalins à acides organiques végétaux qui sont brûlés dans l'économie et transformés en carbonates (Wöhler), ainsi que des borates et des silicates. Quant aux sels alcalins neutres à acide minéral, tels que chlorures, bromures, iodures, chlorates, sulfates, phosphates, nitrates, ils passent rapidement et inaltérés dans les urines. Les sulfures sont transformés en sulfates. Les sels ammoniacaux, carbonate et chlorure, donnent lieu à une augmentation de l'urée dont il a été question ailleurs (p. 738).

4° **Acides minéraux**. — Les acides minéraux passent rapidement dans les urines, transformés en sels alcalins, sodiques, potassiques, ammoniques et calciques. L'acide sulfurique, en particulier, donne naissance, pour une partie, à des dérivés phénoliques sulfoconjugués dont on trouve la proportion notablement augmentée, par exemple les premiers jours qui suivent l'intoxication aiguë par l'acide sulfurique ; l'augmentation porte aussi sur l'acide indoxylsulfurique ou

(1) Frankel, *Chem. Centralbl.*, 1893, t. II, p. 294.

indican (Litten) (1). Une partie de ces acides se retrouve en liberté dans l'urine, à la suite de l'usage prolongé des limonades dont ils font la base.

5° **Métalloïdes.** — La plupart des métalloïdes sont transformés après ingestion, par les liquides alcalins, en un mélange de sels haloïdes (iodures, sulfures, phosphures) et de sels oxygénés (iodates, hyposulfites, hypophosphites) qui passent sous cette forme dans l'urine, quand ils ne sont pas transformés d'ordinaire par l'économie (iodures, bromures, iodates, hypophosphites), ou ne sont éliminés qu'après oxydation complète (sulfates, phosphates des sulfures et phosphures). Il en est de même de ceux qui pénètrent par la voie pulmonaire (vapeur d'iode, de brome, de chlore, etc.) ou par la peau (iode, soufre).

II. — COMPOSÉS ORGANIQUES

Parmi les composés organiques, il y a lieu de faire, dès maintenant, une différence entre ceux de la série grasse et ceux de la série aromatique, parce que ces derniers résistent beaucoup mieux à l'oxydation et donnent lieu, avant leur élimination, à des réactions toutes spéciales.

A. — Composés de la série grasse

1° **Dérivés alcooliques.** — L'*alcool*, pris à dose modérée, est brûlé complètement dans l'organisme ; ce n'est qu'à haute dose, et surtout après un usage continu qui en sature, pour ainsi dire, le corps, qu'il apparaît en nature dans les urines (Dujardin-Beaumetz). On a dit que, chez les buveurs invétérés, il est éliminé en partie à l'état d'aldéhyde, à laquelle l'haleine des ivrognes devrait son odeur spéciale ; Silvio Plevani (2) n'a pu, cependant, déceler la moindre trace d'aldéhyde dans les tissus d'un individu mort à la suite d'un accès d'alcoolisme aigu.

La *glycérine*, ingérée sous la forme de corps gras, est complètement brûlée dans l'économie ; il en est de même de la glycérine libre, quand la dose ingérée en une fois est inférieure à 20 grammes. Mais, au-dessus de ce chiffre, elle apparaît dans les urines et produit une irritation du rein et de la vessie ; d'ailleurs, elle devient toxique et tue à la dose de 8 grammes par kilogramme d'animal, avec lésions rénales encore plus graves que celles de l'alcoolisme aigu, et hématurie. Administrée en injection hypodermique ou dans le sang, elle provoque de l'hémoglobinurie.

Le *chloroforme*, inhalé, passe en partie par les urines, dans lesquelles on le recherche en caractérisant le chlore dans les produits de décomposition de ses vapeurs entraînées par un courant d'air barbottant à travers l'urine chauffée à 60°-70°, et portées au rouge dans un tube de porcelaine (Fubini) (3). L'urine qui renferme du chloroforme réduit la liqueur cupro-potassique.

(1) Litten, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XI, p. 245, 1881.
(2) Plevani, *Jaresb. f. Thierch.*, t. IX, p. 68, 1879.
(3) Fubini, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XI, p. 194, 1881.

L'*hydrate de chloral*, souvent employé à l'intérieur comme hypnotique, subit, dans l'organisme, une transformation remarquable, découverte et étudiée par Musculus et v. Mering. Il passe dans les urines, en combinaison avec l'acide glycuronique, sous la forme d'acide urochloralique, des traces tout au plus échappant à cette transformation (Vitali et Tornali) (1). Le *butylchloral* est également éliminé sous la forme d'acide urobutylchloralique, homologue de l'acide urochloralique (Külz). L'urine qui contient ces dérivés dévie légèrement à gauche d'environ 1° (Bornträger) (2), réduit la liqueur de Fehling, le sulfate d'indigo, mais ne donne pas la réaction de Böttger.

L'*iodoforme*, absorbé après application externe ou ingéré par l'estomac, est transformé dans l'économie animale et éliminé par les urines sous la forme d'iodure alcalin et, un peu, à l'état d'acide iodique (Harnack et Gründler, Quaedvlig, Zeehuisen) (3).

Le *sulfonal* est éliminé un peu en nature ; mais la majeure partie est transformée en acide éthylsulfonique $HO.SO^2.C^2H^5$ (W.-J. Smith) (4).

Les *corps sucrés*, glucose, saccharose, maltose et lactose, sont comburés complètement, à moins que leur ingestion n'ait été trop considérable, auquel cas il se produit de la glucosurie alimentaire. Injectés dans la circulation générale, ils passent sous leur forme primitive dans l'urine. Jaffé (5) a observé que, chez les chiens nourris avec du pain, la mannite se retrouve dans les urines.

2° Dérivés acides. — Les *acides organiques* sont partiellement brûlés, partiellement éliminés par le rein ; en revanche, leur combustion est complète quand ils sont ingérés sous la forme de sels des métaux alcalins, même de sels acides, et apparaissent dans l'urine sous la forme de carbonates qui peuvent modifier complètement la réaction du liquide, comme ils l'ont fait de celle du sang en remontant fortement son alcalescence.

L'ingestion des *acides amidés* de la série du glycocolle est suivie, pour la plupart, d'une augmentation, dans l'urine, de la proportion d'urée en laquelle ils semblent se transformer ; il en est ainsi du *glycocolle* (Schultzen, Nencki et Salkowski) (6), de la *sarcosine* ou méthylglycocolle (E. Salkowski), de l'*alanine*, son isomère. Mais une partie de ces acides amidés échappe à la transformation par une synthèse avec les éléments de la carbimide COAzH, se transforme en acides uramiques et passe ainsi dans l'urine (Voir Acides uramiques, p. 1065). L'ingestion de la *sarcosine* est, en outre, suivie de l'apparition, dans l'urine, d'une petite quantité de méthylurée.

L'*acide hydantoïque* passe également dans l'urine, chez les lapins (Salkowski).

La *taurine*, ingérée volontairement ou résorbée dans l'intestin comme produit de dédoublement de l'acide taurocholique, s'unit aux éléments de l'urée et se retrouve dans l'urine sous la forme d'acide taurocarbamique ou uramidoïséthio-

(1) Vitali et Tornali, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XV, p. 89, 1885.
(2) Bornträger, *Zeitsch. f. anal. Ch.*, t. XX, p. 314.
(3) Zeehuisen, *Jahr. f. Thierch.*, 1893, p. 90-92.
(4) W. J. Smith, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVII, p. 1, 1892.
(5) Jaffé, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VII, p. 297.
(6) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 55 et 101, 1880.

nique (p. 820) qui constitue, dans le soufre neutre urinaire, la partie difficilement oxydable (Salkowski) (1).

Dans la plupart des cas, les modifications chimiques éprouvées par les composés organiques que nous venons de passer en revue sont le résultat d'oxydations; en effet, par l'ensemble de ses réactions, l'organisme animal est un foyer d'oxydation, mais il s'y produit cependant, même à l'état normal, des réductions; ainsi le ferricyanure de potassium est excrété à l'état de ferrocyanure; l'acide malique et l'asparagine sont transformés, en partie tout au moins, en acide succinique.

ACIDE UROCHLORALIQUE

(TRICHLORÉTHYLGLYCURONIQUE)

$$C^8H^{11}Cl^2O^6 = CHO—(CHOH)^3—CHO[C^2Cl^3H^2]—COOH$$

Cet acide, découvert par Musculus et v. Mering (2), se rencontre dans l'urine après ingestion de chloral; il a été extrait aussi en quantité notable de l'urine de chien par Külz (3).

Une dose de 4 à 5 grammes de chloral, par jour, est suivie de l'excrétion de 10 à 12 grammes d'acide urochloralique.

Extraction. — L'extrait sirupeux de l'urine, additionné d'acide sulfurique, est épuisé à plusieurs reprises par l'alcool éthéré (1 p. 2); la solution distillée laisse un résidu qu'on neutralise par la potasse, évapore à consistance d'extrait et reprend par l'alcool à 90°; la solution filtrée, additionnée d'éther, donne un précipité d'urochloralate de potassium qu'on purifie par cristallisation aqueuse, en présence du noir animal. Le sel, additionné d'acide chlorhydrique, met en liberté l'acide urochloralique.

Propriétés. — L'acide urochloralique cristallise en aiguilles groupées en étoiles, solubles dans l'eau et l'alcool, presque insolubles dans l'éther.

Il est lévogyre, réduit à chaud la liqueur cupro-potassique, brunit par ébullition avec la potasse, décolore l'indigo sulfurique, et se distingue de la glucose (ou lévulose) par son inactivité à l'égard des réactifs de Böttger ou de Trommer (Bornträger) (4). Monobasique, il forme des sels solubles et bien cristallisés avec la plupart des métaux et répondant à la formule $C^8H^{10}Cl^2O^7M'$.

Külz lui a attribué la formule $C^8H^{13}Cl^2O^7$, à la suite de l'analyse de son sel

(1) Salkowski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 100.
(2) Musculus et v. Mering, *Ber. d. chem. Gesellsch.*, t. VIII, p. 662, 1875.
(3) Külz, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1881, p. 337, et *Ber. d. ch. Gesellsch.*, 1881, p. 2291.
(4) Bornträger, *Arch. Pharm.* (3), t. XVI, p. 415.

sodique; v. Mering (1) a proposé, comme seule exacte, la formule $C^8H^{11}Cl^2O^7$, en se basant sur la décomposition de ce composé par l'ébullition avec l'acide sulfurique ou chlorhydrique étendu, en acide glycuronique et alcool trichloréthylique :

$$\underset{\text{Ac. urochloralique.}}{C^8H^{11}Cl^2O^7} + H^2O = \underset{\text{Ac. glucuronique.}}{C^6H^{10}O^7} + \underset{\text{Alcool trichloréthylique.}}{C^2H^3(Cl^3)O}$$

L'ingestion du butylchloral est suivie de l'excrétion, par les urines, du sel potassique de l'ACIDE UROBUTYLCHLORALIQUE ou trichlorobutylglycuronique (Külz), qui prend naissance dans des conditions analogues à celles qui régissent la production du précédent.

B. — COMPOSÉS DE LA SÉRIE AROMATIQUE

Un certain nombre de corps de la série aromatique peuvent traverser l'économie et se retrouver inaltérés dans les urines, tels, par exemple, la plupart des alcaloïdes et diverses matières colorantes d'origine végétale; mais beaucoup y subissent des modifications profondes avant d'arriver aux urines, modifications qui, à la différence de ce qui se passe pour beaucoup de corps de la série grasse, n'arrivent pas à une simplification ou à une désagrégation moléculaire complète, et donnent, par des processus d'oxydation ou de synthèse, des composés plus complexes qui passent dès lors dans l'excrétion urinaire. De ces synthèses dans l'organisme animal, la première connue est celle de la transformation de l'acide benzoïque ingéré en acide hippurique excrété (Wöhler, 1827), après union préalable au glycocolle en un point de l'organisme aussi inconnu encore aujourd'hui que l'origine certaine de ce glycocolle. Comme pour les corps de la série grasse, nous allons distribuer entre plusieurs classes les composés de la série aromatique qui doivent retenir notre attention.

1° *Hydrocarbures*. — La *benzine* est éliminée, après transformation en phénol, sous la forme d'acide phénylsulfurique (Baumann), et pourrait même, d'après Nencki et Giacosa (2), subir une oxydation plus avancée et se transformer en dioxybenzine ou pyrocatéchine :

$$\underset{\text{Benzine.}}{C^6H^6} + O^2 = \underset{\text{Phénol.}}{C^6H^5OH} + O = \underset{\text{Pyrocatéchine.}}{C^6H^4(OH)^2}$$

qui est également éliminée à l'état de sulfoconjugué.

L'*acide picrique* est excrété une partie en nature, une autre partie à l'état d'acide sulfoconjugué, et une dernière probablement à l'état d'acide picramique (Karplus) (3).

Les deux éléments de la *créosote*, le créosol et le gaïacol, passent également dans l'urine sous forme d'acides sulfoconjugués; après injection sous-cutanée,

(1) V. Mering, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VI, p. 480.
(2) Nencki et Giacosa, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XI, p. 223, 1881.
(3) Karplus, *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XXII, p. 210, 1893.

l'élimination est terminée en vingt-quatre heures ; les lavements créosotés sont suivis d'une élimination, en nature, d'une notable partie de la créosote, 30 à 60 p. 100. On recherche les dérivés de la créosote dans l'urine par la distillation avec un peu d'acide sulfurique ; on agite un centimètre cube du produit avec un centimètre cube de chloroforme ; on ajoute un fragment de potasse, et l'on chauffe à 60° ; il se produit une coloration rouge (Imbert) (1).

Les *homologues supérieurs de la benzine* subissent également des oxydations, mais, cette fois, de préférence dans les chaînes latérales qui se transforment en carboxyles et donnent alors des acides homologues de l'acide benzoïque, ainsi :

Le toluène	$C^6H^5.CH^3$	devient l'acide benzoïque	$C^6H^5.COOH$;
Le xylène	$C^6H^4(CH^3)^2$	devient l'acide toluique	$C^6H^4.CH^3.COOH$;
Le cymène	$C^6H^4\left\{\begin{array}{l}C^3H^7\\CH^3\end{array}\right.$	devient l'acide cuminique.	$C^6H^4\left\{\begin{array}{l}C^3H^7\\COOH\end{array}\right.$
La propylbenzine	$C^6H^5.C^3H^7$	devient l'acide phénylpropionique	$C^6H^5.C^2H^4.COOH$.

Une oxydation analogue se produit sur les *dérivés de substitution* chlorés, bromés et nitrogénés des hydrocarbures précédents, et donne des dérivés homologues, cette fois, des acides benzoïques substitués. Ainsi :

La benzine monochlorée C^6H^4Cl donne le phénol chloré $C^6H^4Cl.OH$;
Le bromotoluène $C^6H^4Br.CH^3$ devient l'acide bromobenzoïque $C^6H^4Br.COOH$;
Le nitrotoluène $C^6H^4(AzO^2).CH^3$ devient l'acide nitrobenzoïque $C^6H^4(AzO^2).COOH$.

2° Composés à fonctions diverses. — Un grand nombre d'autres produits aromatiques, aldéhydiques, aminés, amidés, acétoniques, etc., subissent une transformation analogue dans les chaînes latérales greffées sur le noyau C^6H^5, lesquelles se convertissent, par oxydation, en carboxyle CO^2H qui, restant uni à C^6H^5, constitue l'acide benzoïque. Citons, comme exemple :

L'aldéhyde benzoïque	$C^6H^5.CHO$
La benzylamine	$C^6H^5.CH^2.AzH^2$
La benzamide	$C^6H^5.CO.AzH^2$
L'acétophénone	$C^6H^5.CO.CH^3$
L'acide cinnamique	$C^6H^5.CH = CH.CO^2H$, etc.

Ici encore, nous pouvons donner un exemple d'un phénomène de réduction concomitant des oxydations habituelles à l'économie : l'ingestion aussi bien que l'injection sous-cutanée, chez le lapin, de la métanitrobenzaldéhyde $C^6H^4(AzO^2).CHO$, est suivie de l'apparition, dans les urines, de l'acide acétylamidobenzoïque $C^6H^4(AzH^2).COOH$. Le processus de réduction ne peut évidemment prendre sa source dans l'intestin, mais seulement dans les tissus, après l'injec-

(1) Imbert, *Bull. gen. de thérap.*, 1892, 15 juin.

tion sous-cutanée, et cependant l'injection de l'acide métanitrobenzoïque donne lieu seulement à une excrétion d'acide nitrohippurique (R. Cohn) (1).

Tous les nouveaux acides, substitués ou non, obtenus par oxydation des carbures d'hydrogène, de leurs dérivés substitués, des autres composés aromatiques à fonctions diverses, sont éliminés par les urines, au moins en partie, sous la forme d'acides hippuriques, par suite de leur combinaison avec le glycocolle. Mais une partie des composés primitifs, échappant à l'oxydation, passe dans l'urine à l'état d'acides sulfoconjugués (hydrocarbures, phénols) et d'acides glycuroniques également conjugués (benzol, phénol, naphtol, camphre, etc., (Voir p. 868).

Nous avons fait ailleurs l'étude des composés glycuroniques contenus dans l'urine normale, et indiqué tout au moins la production accidentelle des autres après l'absorption des divers composés aromatiques qui leur donnent naissance ; à propos de la cystine, nous avons parlé de la combinaison glycuronique de l'acide chlorophénylmercapturique, qui apparaît dans l'urine du chien après injection de benzol chloré dont une partie seulement, transformée par oxydation en phénol chloré, est éliminée sous la forme d'acide chlorophénylsulfurique. Nous connaissons également le mode d'élimination des composés à fonction phénolique dans l'état de dérivés sulfoconjugués : il ne nous reste donc plus qu'à montrer que la synthèse de l'acide hippurique au moyen du glycocolle et de l'acide benzoïque, dans l'organisme animal, n'est qu'un cas particulier d'un processus général.

a. Acides hippuriques substitués

On a dit précédemment que c'est à Wöhler que remonte la découverte de la synthèse de l'acide hippurique dans l'économie animale, après l'ingestion d'acide benzoïque. Celui-ci se combine au glycocolle pour donner naissance à l'acide qui est caractéristique de l'urine des herbivores. Beaucoup d'autres acides de la série aromatique subissent, après leur ingestion, une transformation synthétique du même genre aboutissant à la production de dérivés substitués de l'acide hippurique ; les substitutions effectuées dans les acides originaires, ainsi que les isoméries de position, se retrouvent intactes dans les dérivés synthétiques correspondants, comme le montre le tableau suivant :

$$C^6H^5.CO^2H + CH^2(AzH^2).CO^2H = H^2O + C^6H^5.CO{-}AzH.CA^2.COOH$$

Ac. benzoïque. — Glycocolle. — Acide hippurique.

$$C^6H^4Cl_{(1)}CO^2H_{(2)} + CH^2(AzH^2).CO^2H = H^2O + C^6H^4.Cl_{(1)}.CO_{(2)}{-}AzH.CH^2.CO^2H$$

Ac. orthochlorobenzoïque. — Glycocolle. — Ac. orthochlorohippurique.

$$C^6H^4(AzO^2)_{(1)}.CO^2H_{(3)} + CH^2(AzH^2).CO^2H = H^2O + C^6H^4(AzO^2)_{(1)}.CO_{(3)}{-}Az.CH^2.CO^2H$$

Ac. métanitrobenzoïque. — Glycocolle. — Ac. métanitrohippurique (Cohn).

$$C^6H^4(OH)_{(1)}.CO^2H_{(4)} + CH^2(AzH^2).CO^2H = H^2O + C^6H^4(OH).CO{-}AzH.CH^2.CO^2H$$

Ac. paraoxybenzoïque. — Glycocolle. — Acide paraoxyhippurique.

(1) R. Cohn, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 133, 1893.

$$C^6H^4(CH^3).CO^2H + CH^2(AzH^2).CO^2H = H^2O + C^6H^4(CH^3)CO{-}AzH.CH^2.CO^2H$$
Ac. toluique. Glycocolle. Ac. tolurique (Kraut).

$$C^6H^4(OCH^3).CO^2H + CH^2(AzH^2).CO^2H = H^2O + C^6H^4(OCH^3).CO{-}AzH.CH^2.CO^2H$$
Ac. anisique. Glycocolle. Ac. anisurique (Grœbe et Schultzen).

$$C^6H^4(C^3H^7).CO^2H + CH^2(AzH^2).CO^2H = H^2O + C^6H^4(C^3H^7).CO{-}AzH.CH^2.CO^2H$$
Ac. cuminique. Glycocolle. Ac. cuminurique (Jacobsen).

$$C^6H^3(CH^3)^2.CO^2H + CH^2(AzH^2).CO^2H = H^2O + C^6H^3(CH^3)^2CO{-}AzH.CH^2.CO^2H$$
Ac. mésitylénique. Glycocolle. Ac. mésitylénurique (Nencki).

$$C^6H^5.CH^2.CO^2H + CH^2(AzH^2).CO^2H = H^2O + C^6H^5.CH^2.CO{-}AzH.CH^2.CO^2H$$
Ac. phénylacétique. Glycocolle. Ac. phénylacéturique (E. et H. Salkowski).

Après son injection sous-cutanée, chez le lapin, la pyridine apparaît également dans les urines sous la forme d'*acide α-pyridinurique;* de même l'acide β-naphtoïque, ingéré par le chien ou le lapin, est excrété sous la forme d'*acide β-naphturique*, tandis que l'acide α passe non transformé (R. Cohn) (1).

De tous ces acides de synthèse, à part l'acide hippurique, le plus intéressant est l'acide oxyhippurique ou salicylurique, par suite de l'emploi thérapeutique si fréquent de l'acide salicylique et de ses dérivés (salicylate de soude, salol, etc.), à l'intérieur.

1. — ACIDE SALICYLURIQUE

$$C^9H^9AzO^4$$

L'acide salicylurique ou oxyhippurique a été découvert par Bertagnini (1).

Extraction. — On concentre l'urine à sirop et épuise la masse fluide, séparée des sels cristallins, au moyen de l'éther; la solution éthérée, évaporée, laisse un résidu aqueux très acide qui se prend en une masse cristalline par évaporation dans le vide sec. Ces cristaux essorés sont purifiés par cristallisation dans l'eau bouillante; on les chauffe enfin à 150°, dans un courant d'air qui entraîne l'acide salicylique non transformé et laisse l'acide salicylurique plus fixe. On trouve que, en général, un tiers de l'acide salicylique ingéré passe dans les urines à l'état d'acide salicylurique.

Propriétés. — L'acide salicylurique est un corps solide, cristallisé en aiguilles incolores, minces et brillantes, de saveur amère; sa réaction est fortement acide. Très soluble dans l'eau bouillante, il se dissout encore dans l'alcool et l'éther; il fond à 160°, devient brun et commence à se décomposer à 170°. — Les acides bouillants le dédoublent en acide salicylique et glycocolle. Comme l'acide salicylique, il donne, avec le chlorure ferrique, une coloration violette très foncée. Acide monobasique, il forme des sels bien cristallisés.

(1) R. Cohn, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, 1893.
(1) Bertagnini, *Ann. de Ch. et de Phys.* (3), t. XLVII, p. 178.

2. — ACIDE ORNITHURIQUE

$C^{19}H^{20}Az^2O^4$

Jaffé (1) a découvert que l'ingestion d'acide benzoïque par les oiseaux était suivie de l'apparition, dans leurs excréments, non pas de l'acide hippurique, mais d'un corps particulier, également à fonction acide et résultant de l'union de l'acide benzoïque à une matière azotée particulière, l'*ornithine*, qui paraît être l'acide diamido-valérique. Pour rappeler les conditions speciales de sa formation synthétique, Jaffé a nommé ce nouveau composé *acide ornithurique* :

$$\underset{\text{Ac. benzoïque.}}{2C^6H^5.CO^2H} + \underset{\text{Ornithine.}}{(AzH^2)^2C^4H^7.CO^2H} = \underset{\text{Ac. ornithurique.}}{(C^6H^5.CO.AzH)^2.C^4H^7.CO^2H} + 2H^2O$$

Cet acide cristallise en fines aiguilles incolores, fusibles à 182°, peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool bouillant. Sa solution rougit le tournesol et se comporte comme un acide monobasique dont les sels alcalins sont cristallins et solubles.

L'acide chlorhydrique le dédouble, à l'ébullition, en ses générateurs, l'acide benzoïque et l'ornithine :

$$\underset{\text{Ac. ornithurique.}}{C^{19}H^{20}Az^2O^4} + 2H^2O = \underset{\text{Ac. benzoïq.}}{2C^7H^6O^2} + \underset{\text{Ornithine.}}{C^5H^{12}Az^2O^2}$$

Le toluène, administré à des oiseaux, est de même transformé en acide ornithurique, ce qui exige son oxydation préalable avec production d'acide benzoïque.

Ornithine $C^5H^{12}Az^2O^2$. — L'ornithine est une base solide, déliquescente, faiblement alcaline et caustique, d'une odeur désagréable ; elle rougit à l'air et dissout aisément les oxydes d'argent et de cuivre; elle forme des sels cristallisables :

Azotate d'ornithine	$C^5H^{12}Az^2O^2.AzO^3H$
Chlorhydrate d'ornithine	$(C^5H^{12}Az^2O^2)^2.3HCl$
Oxalate d'ornithine	$(C^5H^{12}Az^2O^2)^4.3C^2O^4H^2$

b. Acides uramiques

De même que, dans la série grasse, les acides amidés de la série du glycocolle, la taurine et la tyrosine, sont transformés dans l'économie, par une synthèse avec les éléments de la carbimide COAzH, en acides uramiques, de même certains dérivés amidés de la série aromatique peuvent être éliminés de l'économie

(1) Jaffé, *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, t. X, p. 1926, 1877, et t. XI, p. 406, 1878.

animale, après leur ingestion, sous une forme semblable. C'est ainsi que l'acide sulfanilique $HO.SO^2.C^6H^4.AzH^2$ se retrouve dans les urines du chien à l'état d'acide sulfanilcarbamique $HSO^3.C^6H^4.AzH.CO.AzH^2$ (Ville) (1), et que les acides ortho- et para-amidosalicyliques $C^6H^3(OH)(CO^2H)(AzH^2)$ se transforment, chez le chien et le lapin, *en acides salicylcarbamiques correspondants* $C^6H^3(OH)(CO^2H)(AzH.CO.AzH^2)$ (Pruszynski) (2).

3° *Bases.* — L'*aniline* passe dans les urines sous la forme de la combinaison sulfo-conjuguée du paramidophénol $H^2Az.C^6H^4.O.SO^3H$ (Müller) (3), et n'y apparaît en nature qu'après l'ingestion d'une dose trop forte. De même, l'*acétanilide* ou antifébrine est excrétée partie à l'état d'acétylparamidophénolsulfate alcalin $CH^3.CO-HAz-C^6H^4.O.SO^2.OM$, partie en nature des combinaisons glycuroniques du paramidophénol et de l'acétylparamidophénol (Mörner (4), Jaffé et Hilbert).

La *phénacétine* et la *salicylphénacétine* passent inaltérées dans l'urine (Schubenko) (5).

L'*antipyrine* passe en nature dans les urines, mais détermine une augmentation des sulfoconjugués (Müller).

La plupart des *alcaloïdes* sont éliminés en forte proportion par les urines, en particulier la morphine, la quinine, la caféine, le théobromine, et la strychnine.

Il y aurait lieu d'étudier l'élimination des matières alcaloïdiques, leucomaïnes, toxines, etc., qui constituent les principes actifs des sérums divers employés aujourd'hui dans la pratique de la sérothérapie.

4° *Matières colorantes et odorantes.* — Beaucoup de matières colorantes, on pourrait dire presque toutes, sont éliminées par les urines; telles sont les pigments de l'indigo, de la garance, de la gomme-gutte, de la rhubarbe, du séné, du campêche, des carottes, des mûres, des cerises, etc. Il en est de même des principes odorants de la valériane, du safran, des baumes, de l'asa fœtida, du castoreum ; l'ingestion de l'essence de térébenthine ou son inhalation est suivie de l'apparition d'une odeur manifeste de violettes dans les urines qui ne sentent rien après usage de la terpine, laquelle n'est cependant qu'un hydrate cristallisé de la précédente. L'urine devient jaune verdâtre sous l'influence de la santonine.

En somme, l'étude de l'élimination des matières colorantes et odorantes, naturelles ou artificielles, ou de leurs modifications et transformations dans l'organisme, laisse encore beaucoup à désirer.

(1) Ville, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXIV, p. 228, 1892.
(2) Pruszynski, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 76, 1892.
(3) Müller, *Deutsch. med. Wochensch.*, 1887, p. 25.
(4) Mörner, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIII, p. 12, 1888.
(5) Schubenko, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 76, 1892.

EXCRÉTION LACRYMALE; LES LARMES

Sécrétion des larmes

Les larmes sont sécrétées par les *glandes lacrymales* au nombre de deux, une pour chaque œil. Ces glandes en grappe ont une structure analogue à celle des glandes salivaires. Leurs acini sont tapissés par des cellules épithéliales transparentes qui deviennent opaques au moment où la sécrétion est suractivée.

La sécrétion lacrymale est *continue*, mais extrêmement faible dans les conditions normales : $6^{gr},4$ en vingt-quatre heures, d'après Magaard (1); le liquide qu'elles donnent en très petite quantité, et qui sert à lubréfier le globe oculaire, possède-t-il la même composition que les larmes proprement dites? Le défaut d'analyse n'autorise aucune affirmation, ni dans un sens, ni dans l'autre. Cette sécrétion paraît être une simple filtration, sans desquamation ni fonte épithéliale, et sans accompagnement de sécrétion muqueuse ; la mucine trouvée par quelques expérimentateurs (Gorup-Besanez) (2) provient vraisemblablement des glandes de Meibonius.

On conçoit alors que les variations locales de la *pression sanguine* influencent le flux lacrymal qui augmente d'intensité dans tous les cas où la circulation veineuse est gênée ou arrêtée momentanément, comme dans la toux, l'effort, le rire, le vomissement, etc.

Le *nerf sécréteur* principal est le lacrymal, dont l'excitation du bout périphérique provoque, chez les animaux, des larmes abondantes ; sa section est suivie plus ou moins rapidement d'une sécrétion continue, analogue à la sécrétion paralytique du pancréas. La *sécrétion réflexe* est indépendante du nerf lacrymal et se fait principalement par le sympathique du cou qui détermine une sécrétion trouble et fortement alcaline, et par le trijumeau qui provoque une sécrétion limpide.

La sécrétion lacrymale augmente sous l'influence de l'ésérine, diminue ou s'arrête après absorption d'atropine.

(1) Magaard, *Virchow's Arch.*, t. LXXXIX, 1882.
(2) Gorup-Besanez, *Ch. physiol.*, trad. franç., 1880, t. II, p. 571.

Les larmes s'étalent sur la partie extérieure du globe oculaire; là, une partie disparaît par évaporation, une autre partie rentre dans le canal lacrymal et, dans le cas de sécrétion surabondante (pleurs), l'excès, débordant les paupières, s'écoule le long des joues.

Propriétés et composition des larmes

Le liquide lacrymal est incolore, inodore, d'une saveur franchement salée et de réaction alcaline. Au microscope, il ne montre que de très rares débris épithéliaux et quelques globules muqueux. Les analyses suivantes, dues à Lerch (1) et à Magaard, donnent la composition des larmes :

ÉLÉMENTS	LERCH	MAGAARD
Eau	982,00	981,20
Albumine et traces de mucus	5,00	14,60
Chlorure de sodium	13,00	4,20
Sels minéraux divers	0,20	
	1000,20	1000,00

Les larmes renferment donc environ 18 p. 1000 de principes solides, dans lesquels la proportion des matières organiques et des sels minéraux varie dans d'assez fortes proportions, ainsi qu'il paraît résulter des chiffres précédents. Cependant Harnack (2) a obtenu, plus récemment, des résultats qui sont en harmonie avec ceux de Lerch; d'après lui, le liquide lacrymal contient 14 p. 1000 de chlorure de sodium, et la proportion de cet élément salin à l'extrait sec total est de 72,2 p. 100.

Les matières organiques sont formées d'un peu d'*albumine* coagulable par la chaleur et précipitable par l'eau en excès (globuline? *dacryoline*), de traces de *mucine* et de *corps gras*, et d'une minime proportion d'une matière azotée jaunâtre. Les sels minéraux, constitués pour la presque totalité par le *chlorure de sodium*, ne contiennent que des traces de *phosphates alcalins* et *terreux*.

La DACRYOLINE, albumine de Lerch, ne se trouve qu'en très minime quantité dans le liquide lacrymal normal, mais augmente notablement dans les conjonctivites; visqueuse et non miscible aux larmes, elle forme sur la conjonctive, et parfois sur la cornée, une couche transparente; elle n'est coagulée ni par la chaleur ni par les acides, mais par l'eau pure qui la transforme en une masse floconneuse ou grumelée.

La graisse, la mucine et la matière azotée jaunâtre paraissent provenir des glandes de Meibonius dont on n'a pas encore étudié le liquide de sécrétion.

Origine, rôle physiologique

Le liquide lacrymal paraît être un simple produit de filtration de certains éléments salins du sérum sanguin, dont les matières albuminoïdes restent dans les

(1) Arlt, *Analyse des larmes par Lerch*, Arch. f. Augenheilkunde, t. II, p. 137.
(2) E. Harnack, *Forsch. d. Med.*, 1893, p. 91, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 260, 1893.

capillaires, retenues par la non-perméabilité, pour elles, des membranes animales. A l'état normal, dans les conditions habituelles de pression du système artériel, il n'est sécrété qu'en quantité si faible qu'on ne peut lui attribuer d'autre rôle que celui de lubréfier la surface du globe oculaire et d'assurer sa mobilité dans l'orbite ; il peut également entraîner ou dissoudre un corps irritant déposé entre les paupières.

Le liquide des larmes possède des propriétés bactéricides manifestes, suivant J. Bernheim (1).

CALCULS LACRYMAUX, DACRYOLITHES

Les dacryolithes, calculs des conduits excréteurs de la glande lacrymale, sont extrêmement rares, probablement à cause de la minime quantité des éléments solides que contient le liquide lacrymal. La littérature scientifique en cite trois cas, dont la description n'entraîne, pour aucun, l'absolue certitude de leur formation dans les canaux glandulaires, c'est-à-dire leur différentiation des concrétions calcaires de la conjonctive, productions pathologiques moins rares.

Le premier est relatif à un petit calcul blanc resté engagé dans un des conduits lacrymaux, sans qu'on ait pu l'extraire (Laugier et Rochelot) (2). Dans le second cas, il s'agit de calculs multiples, rejetés au nombre de vingt-trois en quatre jours, avec symptômes douloureux dans l'orbite et écoulement de larmes; ces calculs petits, rugueux, très durs et d'un blanc sale, rappelaient des fragments de mortier; le plus gros avait deux millimètres un quart de diamètre. Au microscope, ils ressemblaient à de la chaux impure subdivisée par de petites cloisons siliceuses. L'analyse chimique y décela du phosphate de chaux avec très peu de carbonate, et une trace seulement de matière organique. Suivant l'auteur de cette observation, Meade (3), ces calculs étaient probablement logés dans les conduits lacrymaux.

Le troisième cas, observé par Walther (4), est analogue au précédent; pendant quelque temps, l'œil gauche d'abord, puis ensuite l'œil droit rejeta un, deux ou trois calculs anguleux, gros au maximum comme un pois, d'une matière peu compacte s'écrasant sous la pression du doigt en un sable graisseux ; l'affection dura dix semaines et récidiva dix ans plus tard. On ne fit pas l'analyse de ces calculs.

(1) J. Bernheim, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 674, 1893.
(2) Laugier et Rochelot, *Observation de dacryolithe*, trad. de Mackensie, notes, p. 6 et 7, 1844.
(3) Meade, *London. med. Gaz.*, t. XV, p. 628, 1835.
(4) Walther, *Observ. de dacryolithe*, *Zeitsch. f. Chir. u. Augenheilk*, t. I, hft. 1.

EXCRÉTIONS CUTANÉES

1° SUEUR

Sécrétion sudorale

La sueur est sécrétée par des glandes en tubes, *glandes sudoripares*, formées d'un cul-de-sac sécréteur replié sur lui-même et constituant un glomérule glandulaire logé dans la couche profonde du derme ; ce glomérule de 4 centièmes de millimètre de diamètre environ, présente l'aspect d'un paquet intestinal microscopique. Son canal excréteur, qui s'ouvre à la surface de la peau par un petit orifice libre, traverse l'épiderme sans être limité par une membrane spéciale, et les cellules épithéliales qui le constituent sont en contact direct avec les cellules épidermiques périphériques. Le tube glomérulaire possède, entre son épithélium glandulaire sécréteur et sa membrane propre, une couche musculaire de fibres lisses (Ranvier). Ces glandes sont disséminées sur toute la peau, en nombre variable suivant les régions ; au total, leur *nombre* est d'environ deux millions, et leur *surface sécrétante* représente environ le quart de la surface sécrétante des reins.

L'excrétion de la sueur est *continue*, comme sa sécrétion ; mais, dans les conditions ordinaires, le liquide, arrivé dans le canal excréteur dépourvu de membrane propre, pénètre par imbibition dans les interstices des cellules épithéliales périphériques les plus superficielles, s'y diffuse et disparaît par évaporation en constituant la *perspiration insensible*. Ce n'est que quand la quantité de sueur devient considérable qu'elle dépasse la capacité d'imbibition de l'épiderme et apparaît sous forme de gouttelettes plus ou moins volumineuses, à l'orifice des canaux sudoripares.

Dans la PERSPIRATION CUTANÉE, l'excrétion de l'eau augmente avec l'élévation de la température, que la peau soit nue ou couverte de vêtements ; mais elle diffère en valeur absolue ; ainsi, c'est à 36° que l'excrétion par la peau *nue* atteint le même volume que celle de la peau *couverte* à 32°. La quantité d'eau éliminée par la seule perspiration de la peau couverte à 32-33°, est plus forte que celle de la peau nue, entre 34 et 45°, sous forme de perspiration et de sueur ; l'excrétion

abondante de la peau couverte, au-dessous de 32°, provient donc uniquement d'une augmentation de la perspiration, et il en résulte encore que l'excrétion sudorale n'est pas déterminée par la nécessité d'un accroissement brusque de l'élimination aqueuse par la peau, mais par des causes encore inconnues. Le volume d'eau éliminé par la perspiration insensible, dans les vingt-quatre heures, à la température de 32° qui est la moyenne habituelle de la peau couverte de vêtements, et pendant le repos, oscille entre deux et trois litres (Schierbeck) (1).

La sécrétion sudorale paraît encore être une *simple filtration*, comme celle des larmes; et, malgré l'activité relativement considérable de la desquamation épithéliale qui l'emporte de beaucoup sur celle des reins, ce n'est que dans les premières parties de sueur recueillie que l'on trouve des débris épithéliaux entraînés par le liquide et provenant surtout de la couche cornée de l'épiderme.

La sécrétion de la sueur est sous la dépendance quelquefois simultanée de la pression sanguine et de l'innervation. D'une manière générale, toute *augmentation de pression* dans les capillaires de la peau est suivie d'une augmentation de la sécrétion sudorale; agissent ainsi, la chaleur qui dilate les capillaires et les artérioles de la peau, l'exercice musculaire, mais avec des variations individuelles considérables, les boissons très abondantes; les substances dites sudorifiques ou diaphorétiques interviennent en augmentant la pression générale du sang dans l'organisme. Certains composés alcalins provoquent directement une hypersécrétion sudoripare : la pilocarpine et le jaborandi, la muscarine, la nicotine, la morphine et l'opium, la physostigmine, l'ammoniaque, tandis que l'atropine, l'agaric, etc., ont une action inverse. Suivant Luchsinger (2), l'action prolongée du froid et de la chaleur diminue également l'excrétion de la sueur.

La sécrétion de la sueur, comme la plupart des sécrétions, peut être provoquée par des *nerfs vasculaires* d'une part, par des *nerfs sécréteurs* ou excito-sudoraux de l'autre. Le plus souvent, les deux genres de nerfs interviennent simultanément, et l'action excito-sécrétrice est accompagnée d'une dilatation des capillaires cutanés; mais, quelquefois, cette dernière manque, comme par exemple dans les sueurs froides de l'agonie et de certains accès fébriles. Il existe des centres nerveux sudoripares, centres spinaux, centres corticaux, à position encore mal définie, qui entrent en activité par action réflexe dans certains cas tels que : excitation mécanique de certains nerfs, action de la chaleur sur la peau, irritation de certaines muqueuses, émotions morales, peur, etc., ou par excitation directe sous l'influence de la pilocarpine, de la nicotine, de la physostigmine, ou dans l'asphyxie, la dyspnée, etc.

Certains alcaloïdes ont, en outre, une action locale; ainsi, tandis que l'injection sous-cutanée de pilocarpine ou de muscarine produit localement une sécrétion de sueur, l'atropine, la duboïsine et la piturine font disparaître cette sudation locale (Strauss, Cloetta).

(1) Schierbeck, Etude sur l'excrétion de l'acide carbonique et de l'eau par la peau entre 30 et 39°, *Du Bois Raymond's Arch., physiol. Abth.*, 1893, p. 116, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 424, 1893.

(2) Luchsinger, *Pflüger's Archiv*, t. XXII, 1880.

Outre les nerfs vasculaires et sécréteurs, il est probable que les glandes sudoripares reçoivent encore des filets destinés aux fibres musculaires de leur paroi.

L'excrétion et, par suite, la sécrétion de la sueur est favorisée par la diminution de pression à la surface de la peau (François Franck) (1).

Recueil de la sueur. — Pour recueillir la sueur, on place le sujet nu dans une cuve métallique couverte et à fond incliné, chauffée par un jet de vapeur extérieur (Favre) (2); si l'on veut avoir celle d'une partie déterminée du corps, on l'enveloppe soit d'un tube de verre, soit d'un sac de caoutchouc avec tubulure, dont les bords s'appliquent exactement à la peau, et l'on provoque la sudation par la chaleur artificielle, l'exercice, l'insolation, l'injection d'agents médicamenteux, etc.

Sueur normale

La sueur est un liquide incolore, plus ou moins limpide, d'une odeur caractéristique, d'ailleurs variable avec la région dont elle provient, d'une saveur salée.

La *quantité* excrétée dans les vingt-quatre heures, également très variable, est en moyenne de 700 à 900 grammes par jour, mais peut monter à 2 litres, et même au delà, sous l'influence de la chaleur, de l'exercice violent, etc. ; en forçant la sécrétion par le séjour dans une étuve à 45-50° et l'ingestion de boissons abondantes, on peut arriver à des chiffres dix fois plus considérables.

Examinée au *microscope*, la sueur laisse voir des lamelles épidermiques détachées de la peau et des gouttelettes de graisses provenant des glandes sébacées; par la filtration, elle devient limpide. Sa *densité*, très faible, est de 1004 à 1006.

On a dit longtemps que la sueur a une *réaction* acide, sauf à l'aisselle et à l'aine où elle est neutre ou alcaline, et Hoppe-Seyler a attribué cette acidité au phosphate acide de soude ; cependant Gilibert (3) et Favre ont constaté que, dans la transpiration, le liquide sécrété en premier lieu est toujours acide, puis ensuite la sécrétion devient et reste alcaline pendant toute sa durée. On a attribué cette acidité aux acides gras de la matière sébacée mélangée aux premières portions de la sueur, de sorte que la réaction de la sueur provenant d'un corps dont la peau a été savonnée et rincée à l'eau, serait alcaline. Luchsinger et Trümpy ont, d'ailleurs, trouvé que la sueur est toujours alcaline à la paume des mains qui est dépourvue de glandes sébacées; il en est de même de la sueur plantaire du chat, du chien, de la sueur du cheval, etc. Il résulterait, des recherches plus récentes de Tourton (4) vérifiées par François Franck, puis de E. Heuss (5), que la sueur normale est toujours acide et ne devient neutre ou alcaline que dans la sécrétion profuse provoquée par la pilocarpine, les

(1) François Franck, Art. *Sueur*, du Dictionn. encyclop., 1883.
(2) Favre, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XXXV, p. 721, et *Arch. gén. de méd.*, juillet 1853.
(3) Gilibert d'Hercourt, *Gaz. méd. de Lyon*, mai 1853, et *Rev. médic.*, juin et sept. 1853.
(4) Tourton, *Essai sur la réaction de la sueur*, Th. inaug., Lyon, 1879.
(5) E. Heuss, *Monatsch. f. prakt. Dermat.*, t. XIV, nos 9, 10, 12, 1892.

bains de vapeur (Heuss). Moriggia (1) avait prétendu que la réaction de la sueur dépend de l'alimentation, et que, par suite, la sueur des herbivores est alcaline et celle des carnivores, au contraire, acide.

Constitution chimique de la sueur

Les éléments constituants de la sueur peuvent être répartis en deux groupes, suivant qu'ils sont normaux et constants ou anormaux.

Les ÉLÉMENTS CONSTANTS et normaux sont l'*eau ;* — comme substances azotées, l'*urée* et peut être la *créatinine*, la *leucine*, et la *tyrosine ;* — des matières organiques non azotées : *graisses* et *acides gras* volatils, *formique*, *acétique*, *propionique*, *butyrique*, *caproïque*, etc., qui, suivant la prédominance de l'un ou de l'autre, donnent à la sueur son odeur caractéristique variant suivant les régions du corps, les *acides stéarique*, *oléique*, *succinique*, *cérotique*, *oxalique*, *phénolsulfurique* et *skatolsulfurique*, ainsi que des acides oxygénés aromatiques rougissant la réactif de Millon (Kast), de la *cholestérine*, de l'*acide lactique* (Favre), et peut-être de l'*acétone* (Devoto), — enfin des *sels minéraux*, chlorures, phosphates et sulfates alcalins, phosphates terreux, parmi lesquels le *chlorure de sodium* prédomine, et de l'*acide carbonique* libre.

Comme ÉLÉMENTS INCONSTANTS ou douteux, on a trouvé dans la sueur : de l'*albumine* dans la transpiration abondante provoquée par l'enveloppement dans une couverture de laine, à la suite d'un bain très chaud ou d'un séjour à l'étuve de vapeur humide. Leube attribue cette albumine, dont on ne trouve, d'ailleurs, que des traces, à une hypérémie cutanée comparable à l'hypersécrétion rénale qui s'accompagne d'un peu d'albuminurie ; Gaube (2) a signalé récemment la présence, dans la sueur humaine, indépendamment de l'albumine (0,452 p. 1000), des traces de *ferments digestifs :* diastase, pepsine et émulsine ; — l'*acide hydrotique* de Favre, acide spécial à la sueur, de nature azotée, mal défini ; — l'*acide lactique* à l'état de sel sodique, signalé par Favre ; — la *créatinine*, à la suite de bains de vapeur (Capranica) ; — des *pigments* diversement colorés, peut être d'origine sébacée, comme les matières grasses et les acides gras.

Les ÉLÉMENTS ANORMAUX qu'on a signalés à l'état pathologique, dans la sueur, sont : l'albumine, l'acide urique, la glucose chez les diabétiques, les pigments biliaires dans l'ictère, la chromidrose bleue, l'hématidrose rouge, l'urée en excès dans l'urémie, les sels ammoniacaux, l'oxalate de chaux dans la goutte, etc.

Composition de la sueur

On doit à Favre, Funke, Schottin et Anselmino des analyses quantitatives de la sueur ; mais le tableau suivant, qui résume leurs résultats, montre qu'ils sont incomplets et surtout peu comparables :

(1) Moriggia, *Molesch. Unters. zür Naturlehre*, t. IX, p. 129, 1873.
(2) Gaube, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1891, p. 115.

ANALYSE DE LA SUEUR

ÉLÉMENTS	FAVRE	FUNKE	SCHOTTIN	ANSELMINO	
				I	II
Eau	995,573	988,44	977,40	995,00	987,50
Matières solides	4,427	11,60	22,60	5,00	12,50
Epithélium	»	2,49	4,20	0,10	0,25
Graisses	0,013	»	»	»	»
Lactates	0,317	»	»	»	»
Hydrotates	1,562	»	»	»	»
Matières extractives	0,005	»	11,30	1,45	3,62
Urée	0,004	1,55	»	»	»
Chlorure de sodium	2,230	»	3,60	2,40	6,00
— potassium	0,024	»	»		
Phosphate de soude	Traces	»	1,31	»	»
Sulfates alcalins	0,011	»		1,05	2,62
Phosphates terreux	Traces	»	0,39	»	»
Total des sels	»	4,36	7,10	»	»

Dans ce tableau, les matières extractives sont constituées par le résidu de l'extrait alcoolique, les lactates, acétates et l'acide acétique libre, ainsi que par un corps nommé albuminate de potasse par Fabre, mais insuffisamment caractérisé ; dans l'analyse de Schottin, les 11gr,30 de matières extractives représentent toutes les matières organiques trouvées par l'auteur.

Des chiffres qui précèdent, il résulte que la sueur présente une composition très variable, ce qui n'a, d'ailleurs, rien d'étonnant ; elle contient de 4,4 à 22,6 p. 1000 d'éléments solides dont environ un tiers de matières minérales, parmi lesquelles prédomine le chlorure de sodium. Cette composition est absolument différente de celle de l'urine.

La sueur contiendrait également, d'après Favre, 0gr,3 environ d'acide lactique à l'état de sel sodique, par litre ; l'acide sudorique ou hydrotique, du même auteur, répondant à la formule $C^{10}H^{16}Az^{2}O^{13}$ d'ailleurs fort douteuse, serait également sous la forme de sel sodique. La proportion d'urée contenue dans la sueur paraît très variable ; tandis que Favre n'en a trouvé que 0gr,04 pour les vingt-quatre heures, Funke (1) donne le chiffre de 1gr,3 par jour ou 1gr,55 par litre de sueur, et admet qu'elle peut monter jusqu'à 10 grammes dans des circonstances exceptionnelles.

Argutinsky (2) a fait une étude approfondie de l'excrétion azotée par la sueur provoquée à l'aide de bains de vapeur et recueillie dans deux expériences sous le volume de 225 et 330 centimètres cubes.

Voici les résultats de l'analyse de ces deux liquides :

(1) Funke, *Moleschott's Unters.*, t. IV, p. 36.
(2) Argutinsky, *Pflüger's Archiv*, t. XLVI, p. 594, 1890.

PROPORTION DES ÉLÉMENTS AZOTÉS DE LA SUEUR

	LIQUIDE A COMPOSITION		LIQUIDE B COMPOSITION	
	Pour 100 p.	Pour 225^{cc}	Pour 100 p.	Pour 330^{cc}
Azote total	0,110	0,2475	0,0774	0,2555
Azote de l'urée	0,0753	0,1694	0,0580	0,1914
Urée calculée	0,161	0,363	0,124	0,410
Ammoniaque préformée	0,0042	0,0095	0,0055	0,0181
Urée pour 100 d'Az total	68,5	»	74,9	»

L'auteur a fait encore quelques recherches sur l'influence du travail dans les conditions normales de vêture et autres, en dosant l'azote dans le liquide obtenu par la macération des flanelles et des vêtements dans une solution aqueuse d'acide oxalique à $\frac{1}{1000}$; à la suite de longues promenades estivales, il a obtenu les chiffres de 0,759 et 0,7539 d'azote total dans la sueur, 18,85 d'azote total dans l'urine de la journée, soit une proportion de 4,7 p. 100 de l'azote urinaire; l'expérience renouvelée en octobre, et cette fois avec une sudation faible, lui a donné 0,3755 et 0,2195 d'azote total. Ces résultats démontrent que le travail musculaire un peu violent détermine une élimination d'azote par la sueur qui n'est pas négligeable.

Des recherches quantitatives spéciales ont eu pour objet la détermination des éléments salins de la sueur. Favre a comparé la composition moyenne des éléments minéraux de 14 litres d'urine et d'autant de sueur provenant du même individu; voici les chiffres auxquels il est arrivé :

	URINES	SUEUR
Chlorures	57,02	34,64
Sulfates	21,77	0,16
Phosphates	5,38	Traces
Alcalis comptés en soude	2,49	4,18
Somme des matières organiques	139,65	22,92

Ainsi que nous l'avons déjà vu auparavant, la comparaison de ces résultats montre la différence complète qui existe entre les deux excrétions. Elle permet également, comme le dit Gautier (1), de constater que la sueur est un mode puissant d'élimination des alcalis, puisque, pour un gramme d'alcali éliminé par les urines, il y a 1^{gr},67 par la sueur sous le même volume.

Cloëz (2) a trouvé, dans le résidu de la calcination de la sueur humaine (*salin*), pour 100 parties :

(1) Gautier, *Ch. biolog.*, 1892, p. 477.
(2) Cloez, *Bull. de la Soc. chim.*, N. S. t. XII, p. 23.

COMPOSITION DES CENDRES DE LA SUEUR (CLOEZ)

Carbonate de potassium	31,82
Sulfate —	11,76
Chlorure —	16,02
Chlorure de sodium	38,54
Pertes	1,36
	100,00

On doit à E. Harnack (1) des recherches récentes sur la composition de la sueur et la teneur relative en chlorure sodique des divers liquides de l'économie. Il a opéré sur la sueur d'un rhumatisant obtenue dans un bain de vapeur; deux bains lui ont donné respectivement 710 centimètres cubes de liquide en une heure et 595 centimètres cubes en deux heures. Les deux liquides avaient sensiblement la même composition; nous nous bornerons, par conséquent, à donner l'analyse du premier échantillon:

Densité	1005,8	
Extrait sec (pour 1000 parties).	9,1	
Matières organiques	2,4	
Chlorure sodique	5,2	Soit 6,6 de sels minéraux.
Phosphate de chaux	0,2	
Phosphate de magnésium	0,1	
Acide sulfurique	0,6	
Potasse	0,5	

Disons, en passant, que l'urée représentant environ moitié des matières organiques et 13 p. 100 du résidu sec, l'auteur en déduit que, dans ses observations, il s'est produit une excrétion horaire moyenne de un gramme d'urée environ.

Harnack a dressé un tableau des proportions de chlorure de sodium, en valeur absolue et par rapport à 100 de résidu solide, contenues dans les divers liquides de l'économie; voici quelques-uns de ses résultats :

	CHLORURE DE SODIUM	
	Pour 1000 de liquide	Pour 100 d'extrait sec
Plasma sanguin	8,5	8,6
Urine de régime carné	12,0	21,9
Urine d'alimentation au pain	7,0	30 à 40
Humeur aqueuse	7,7	64,1
Larmes	14,0	72,2
Sueur	6,6	75,0

Les chiffres de la première colonne montrent que, dans les liquides les plus dilués de l'économie humaine, les sels minéraux transsudent à peu près dans la même proportion que les contient le plasma sanguin; mais ceux de la deuxième fournissent la preuve que, de tous ces liquides, la sueur est le plus riche relativement en chlorure sodique, bien qu'elle soit le plus dilué.

(1) E. Harnack, *Forschr. d. Med.*, 1893, p. 91, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 260, 1893.

Variations physiologiques de composition de la sueur

La composition de la sueur varie dans un certain nombre de circonstances physiologiques qu'il est intéressant de passer en revue :

a) Influence du mode de sécrétion. — Plus la sécrétion sudorale est abondante et se prolonge, plus elle s'appauvrit en éléments organiques ternaires, acides gras et graisses, mais beaucoup moins en matières salines; ainsi, elle est d'autant plus concentrée et moins aqueuse que la sécrétion est moins considérable; tandis que les premières parties sont relativement riches en acides gras et produits organiques et de réaction acide, les dernières ne contiennent plus guère que des sels minéraux et sont alcalines. La quantité d'urée augmente avec le volume de la sueur, sans cependant lui être proportionnelle (Funke).

b) Variations locales. — Alors que l'odeur particulière de la sueur de certaines régions du corps semble indiquer la présence de produits odorants différents (acides gras et bases volatiles), l'analyse démontre des différences très sensibles dans la proportion des éléments inorganiques. Tandis que le résidu sec de la sueur des pieds donne 4 p. 100 de cendres, celui de la sueur des aisselles n'en donne que 2,4 (Funke); pour 39 de potassium contenu dans 100 parties de cendres de la sueur de l'aisselle, on en trouve 57 dans la sueur des pieds (Schottin). La sueur des aisselles, de l'aine, des pieds est toujours alcaline et plus riche que celle d'autres parties du corps en principes odorants, graisses et acides gras, et sels minéraux. L'odeur de la sueur tient à la fois à la nature des acides gras qu'elle renferme, et peut être, pour certaines sueurs sinon agréable du moins non désagréable, à la présence d'éthers butyrique, valérique, caproïque, etc., de bases volatiles (méthylamine, triméthylamine), et d'un produit volatil sulfuré d'odeur alliacée, d'origine indéterminée (Gautier).

c) Influence de l'alimentation. — On a vu précédemment que, suivant Moriggia, la sueur des herbivores serait toujours alcaline, et celle des carnivores acide. L'ingestion des aliments et surtout la nourriture animale augmente la quantité de sueur; il en est de même, et d'une façon encore plus marquée, de l'ingestion de boissons, surtout chaudes et alcooliques. D'après Meissner, l'alimentation végétale diminue notablement la proportion d'urée contenue dans la sueur.

d) Influences fonctionnelles. — La quantité de sueur est notablement augmentée par tout ce qui active la circulation générale et surtout la circulation cutanée, ou appelle le sang à la peau, ainsi : l'exercice musculaire, les bains chauds, les bains de vapeur ou d'étuve, la chaleur artificielle (étuve sèche, insolation). Les impressions psychiques, crainte, honte, douleur, provoquent une sudation anormale, froide, visqueuse et localisée. Il existe une corrélation bien marquée entre les deux excrétions cutanée et urinaire; la quantité d'urée contenue dans l'urine diminue en raison inverse de l'intensité de la transpiration cutanée, cette diminution restant indépendante de celle de l'eau de l'urine (Leube) (1).

e) Influences extérieures. — On a vu que l'élévation de la température de

(1) Leube, *Arch. f. path. Anat.*, t. XLVIII, p. 181 et t. L, p. 301; *Arch. f. klin. Med.*, t. VI, p. 55.

la peau par les bains chauds ou de vapeur provoque une transpiration abondante; il en est de même de la température de l'air atmosphérique. En outre, l'état hygrométrique faible, l'agitation de l'air qui accélèrent l'évaporation à la surface de la peau, sont éminemment favorables à la sécrétion sudorale qui disparaît au fur et à mesure de sa production. Il en est tout différemment après les orages ou les pluies des journées chaudes en été; la sueur provoquée par la température extérieure et l'activité du corps produit une sensation particulière de gêne, par suite de son accumulation à la surface de la peau, le calme de l'air extérieur et son état hygrométrique très élevé suspendant l'évaporation superficielle.

f) Excrétion de substances odorantes ou thérapeutiques. — Certaines matières odorantes sont éliminées par la sueur, ainsi les essences d'ail et d'oignon, l'asa fœtida, etc. ; il en est de même de beaucoup de substances médicamenteuses, par exemple les huiles essentielles, le camphre, l'alcool, les iodures, les arsenicaux et les antimoniaux, le sublimé, les acides succinique, tartrique, benzoïque, le sulfate de quinine, etc.

L'élimination des arsenicaux par la peau se fait sous le même degré d'oxydation que la préparation ingérée (Bergeron et Lemaître); l'arséniate de fer se décompose en arséniate de potassium qui va à la sueur et en métal qui passe dans l'urine; l'acide hippurique apparaît dans la sueur après absorption d'acide benzoïque ou de baumes qui contiennent des éthers de cet acide (baume de Tolu, du Pérou), ainsi que sous l'influence du régime lacté.

Sueurs pathologiques

On ne connaît encore qu'un très petit nombre de faits relatifs aux modifications imprimées à la composition de la sueur par les affections pathologiques.

Elles peuvent subir des changements de *teinte* et devenir jaunes et même rouges dans l'ictère, bleues dans certaines affections ganglionnaires ou du foie; les sueurs bleues de la chromidrose doivent leur coloration à un corps voisin de l'indigo (Bizio); on a signalé aussi des sueurs noires et des sueurs de sang, rouges (Gendrin) (1). Dans un cas de tétanos traumatique, la sueur contenait une matière verdâtre insoluble dans l'éther, virant au rouge sous l'influence des acides et repassant au vert au contact des alcalis (Schwarzenbach).

Le pigment de la sueur de la *chromidrose* a été étudié par Robin (2); il remplit les glandes sudoripares sous l'aspect d'une substance bleu noirâtre semi-liquide, formée de grains ardoisés microscopiques de trois millimètres au maximum de diamètre, insolubles dans les acides et l'ammoniaque, colorés en bleu foncé par l'acide sulfurique, décolorés par l'acide nitrique et par les réduc-

(1) Hématidrose, voir l'article de Chomel, *Dictionn. en trente vol.*, et le Traité des *Maladies cutanées* de Hébra, traduit par Doyon, Paris, 1872, p. 93.

(2) Robin, *Arch. gén. de méd.*, 1863; voir aussi, de Leroy de Méricourt, *Memoire sur la Chromidrose*, Paris, 1864.

teurs, reprenant leur coloration primitive par l'oxydation (Fook). Il contient du fer.

La *réaction* de la sueur devient fortement alcaline dans l'urémie, la goutte, le typhus, reste acide, au contraire, dans le rhumatisme, le rachitisme et la scrofule, la fièvre typhoïde, peut-être à cause de la présence d'acide urique ou d'acide lactique. Les sueurs visqueuses sont neutres ou alcalines.

L'*urée* augmente considérablement dans la sueur, à la suite d'affections rénales (urémie), dans le choléra et dans l'intoxication phosphorée (Bergeron et Ranvier), et peut cristalliser dans le voisinage des glandes, à la surface de la peau de la face (Schottin, Landerer, Leube, etc.). Les *sels ammoniacaux* ont été signalés dans les sueurs de la rétention d'urine d'origine néphrétique scarlatineuse (ammoniaque libre, Deininger) et de la goutte.

On a trouvé, dans la sueur, de l'*acide urique* chez les malades atteints de calculs urinaires et les goutteux, de la *glucose* chez les diabétiques, de l'*albumine* chez les rhumatisants (Anselmino), de l'*acide lactique* dans la fièvre puerpérale et la scrofulose, de l'*acétone* dans deux cas de malaria, un de typhus, un de diabète et chez deux convalescents mis à la diète carnée (14 et 19 milligrammes par litre de sueur, Devoto) (1).

Chez les arthritiques, les *matières minérales* sont augmentées ; les *phosphates* augmentent après les accès de goutte, et la sueur contient, en outre, de l'*oxalate de chaux* (Garrod).

Origine, rôle physiologique de la sueur

L'absence de principes organiques spéciaux à la sueur montre qu'elle n'est qu'un produit de filtration, à travers une membrane organique, de la partie aqueuse et saline du sérum sanguin. C'est donc uniquement un produit d'excrétion ; et, malgré la faible proportion des principes qu'elle contient, son volume, assez notable dans les conditions normales, pouvant devenir considérable sous certaines influences thérapeutiques, lui attribue un rôle indéniable dans l'élimination des produits de déchets de l'organisme qui peut être utilisé dans des circonstances déterminées. Il faut remarquer, en outre, que, par son évaporation à la surface de la peau et l'absorption d'une certaine quantité de chaleur de volatilisation qu'elle emprunte à l'organisme, elle exerce une influence manifeste sur la régularisation de la température de l'économie ; c'est en fournissant à la peau l'eau nécessaire à l'évaporation superficielle que, en été, les travailleurs des champs peuvent résister à une chaleur torride.

Sueur dans la série animale

Nos connaissances sont très restreintes sur la composition de la sueur des animaux qui, jusqu'à présent, n'a guère attiré l'attention des chimistes, sauf en

(1) Devoto, *Rev. gen. ital. di chim. med.*, 1890, n° 14.

ce qui concerne le suint, produit d'évaporation de la sueur du mouton incorporé dans sa toison.

Gaube (1) a démontré que, tandis que la sueur humaine est acide, celle des chevaux, bœufs, chèvres, chats et porcs est alcaline ; la sueur du cheval contient une assez forte proportion d'albumine, 1,56 p. 1000, ainsi que des traces de diastase et de pepsine.

La présence de l'albumine dans la sueur du cheval, déjà indiquée par Leclerc en 1888, avait été confirmée de nouveau par Smith (2), qui étudia la sueur produite sous l'influence du travail ; le liquide trouble, jaune rougeâtre après filtration, très alcalin, de D = 1020, contenait, pour 100 parties : 0,5288 de matières organiques dont 0,43 de matière albuminoïde (sérum-albumine et sérum-globuline) et 5,0936 de cendres riches surtout en potasse (KOH = 1,2135 p. 100 et NaHO=0,8265). Alors que, dans l'urine, le rapport $\frac{NaHO}{KOH} = \frac{1}{14.7}$, il devient $\frac{1}{1,467}$, dans la sueur de l'animal ; la diminution d'excrétion des alcalis par l'urine est donc compensée, pendant le travail, par l'excrétion sudorale.

Suint

Le suint est une substance complexe, d'aspect gras, onctueuse, très odorante qui provient du dégraissage de la laine des moutons. Il contient, mélangé à des impuretés, le produit de l'évaporation de la sueur et des sécrétions cutanées des animaux, et, à ce titre, sa composition nous intéresse au point de vue de la physiologie comparée.

C'est à Vauquelin (3) que l'on doit les premières recherches sur les éléments constituants du suint ; il y reconnaît la présence d'un savon à base de potasse qui domine, d'un peu de carbonate de potassium, d'acétate de potassium en proportion notable, d'une combinaison calcique à acide inconnu, d'une trace de chlorure potassique, enfin d'une matière animale odorante. En 1857 (4), Chevreul publie un long travail dans lequel il signale vingt-neuf substances diverses constitutives du suint ; ce sont toujours les sels de potasse qui prédominent. C'est à Hartmann (1868) que l'on doit la première idée de la présence de la *cholestérine* que Schulze a réussi à isoler du suint en 1870 (5), en même temps qu'un autre alcool isomérique l'*isocholestérine* $C^{26}H^{44}O$, fusible à 137-138°.

L'étude prolongée du suint a conduit Maumené et Rogelet (6) aux conclusions suivantes : — 1° le suint de mouton est neutre ; l'alcalinité que Vauquelin et Chevreul attribuaient à un excès de potasse est due au carbonate d'ammoniaque produit par une fermentation putride ; — 2° le suint ne renferme, comme base, que de la potasse, avec des traces de chaux et de magnésie, et pas de soude ; — 3° le

(1) Gaube, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1891, n° 115.
(2) Smith, *Journ. of physiol.*, t. XI, p. 947, 1890.
(3) Vauquelin, *Ann. de Ch.*, t. XLVII, p. 276, 1803.
(4) Chevreul, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXIII, p. 130, 1857.
(5) Schulze, *Zeitsch. f. Chem.*, t. VI, p. 453, 1870.
(6) Maumené et Rogelet, *Bull. de la Soc. ch*, t. IV, p. 472, 1865.

mélange des sels potassiques qui constitue la partie soluble du suint (*suintate brut*) laisse, par la calcination, du carbonate de potassium mélangé de chlorure, sulfate et silico-aluminate de la même base, sans trace de soude.

Une toison de mouton, pesant en moyenne 5 kilos, fournit environ 0^{kg},800 de *suintate brut*, outre le mélange de cholestérine et d'isocholestérine avec des acides gras qui porte le nom de *suintine*. Cette toison contient, en moyenne, pour 100 parties :

Laine	46,00
Suintate sec	22,00
Suintine	10,00
Eau	22,00
	100,00

Quant au suintate brut, il donne, par la calcination, 52 p. 100 de résidu contenant encore, pour 100 parties :

Carbonate de potassium	86,78
Chlorure —	6,18
Sulfate —	2,83
Silice, alumine, chaux, magnésie, acide phosphorique, oxydes métalliques de fer, manganèse, cuivre	4,21

Le sulfate paraît provenir presque complètement d'un sulfoconjugué contenu dans la sueur du mouton.

Rogelet et Maumené ont insisté sur l'absence du sodium dans le suint. Leur conclusion, contraire à celle de divers observateurs qui ont trouvé de 3 à 4 p. 100 de soude dans les potasses provenant du suint, et à l'observation que le sodium doit se retrouver dans les sécrétions des moutons qui mangent des aliments salés (Chevreul), a attiré l'attention de Cloez (1) qui a démontré que, si le suint des moutons pâturant dans les prés salés contient une quantité assez notable de soude, cette base ne fait pas plus défaut dans le suint des animaux nourris loin de la mer, et se trouve toujours en relation quantitative avec la proportion de soude contenue dans les aliments (voir précédemment, Salin de la sueur humaine, p. 1077).

L'analyse du suint et la détermination précise de ses éléments organiques a été l'objet de nouvelles recherches de Buisine (2), qui a constaté que le résidu de la sueur du mouton contient parties égales de matières organiques et minérales et 3,4 p. 100 d'azote. Dans les matières organiques, on trouve de l'*urée*, du *glycocolle*, de la *leucine* et des homologues, de la *tyrosine*, du *carbonate d'ammonium* provenant d'une hydratation partielle de l'urée, des *urate* et *hippurate de potassium*, la *cholestérine* et l'*isocholestérine* de Schultze, enfin des *acides gras* dans les proportions suivantes :

(1) Cloez, *Bull. de la Soc. Ch.*, N. S., t. XII, p. 23.
(2) Buisine, *Bull. scient. du Nord*, 1886, p. 326 et 329, et 1887, p. 507.

100 PARTIES DE RÉSIDU SEC DE LA SUEUR DU MOUTON CONTIENNENT :

Acide acétique	7,00
— propionique	3,60
— butyrique	0,80
— caproïque	0,17
— valérique	0,80
— lactique	2,50
— benzoïque	1,60

Le salin du suint est utilisé industriellement pour la fabrication du carbonate de potassium, des cyanures, etc. Quant au mélange de cholestérine et isocholestérine que l'on extrait du suint par un dissolvant approprié, il est utilisé en pharmacie et parfumerie sous le nom de lanoline.

LANOLINE

C'est à Liebreich que l'on doit la découverte de la lanoline ; car, si Berthelot, en effectuant la synthèse des éthers de la cholestérine, regardait comme possible, dès 1860, l'existence normale ou pathologique de certains d'entre eux dans l'organisme ; si Hartmann et Schultze, en 1868, reconnaissaient dans la graisse de la laine la présence de la cholestérine et de l'isocholestérine, c'est à Liebreich que l'on doit l'honneur d'avoir démontré que ces deux alcools isomères se trouvent à l'état de combinaisons éthérées avec les acides gras dans la suintine de Rogelet et Maumené, et que, par leur mélange, ces éthers constituent une masse grasse cholestérinée, à laquelle il a donné le nom de lanoline (lana-oleum). Cette lanoline existe en assez grande quantité dans le suint de la laine de mouton, mais mélangée à un excès d'acides gras, à de l'albumine et à beaucoup d'autres impuretés.

Propriétés. — La lanoline sèche est une substance jaune brun, d'aspect cireux, d'une odeur particulière très faible, absolument neutre au tournesol, fusible vers 55°, qui possède la propriété d'incorporer, sous la forme d'une masse homogène et permanente, le double de son poids de glycérine et un peu plus de son poids d'eau (110 parties). Elle n'est pas soluble dans les carbonates alcalins qui ne la saponifient pas, même à chaud ; les alcalis caustiques ne l'attaquent qu'à la longue et partiellement.

La *lanoline des pharmaciens* est une masse crémeuse, blanc jaunâtre, de la consistance du saindoux, qui renferme 25 p. 100 de son poids d'eau et fond vers 42°.

Composition et analyse chimique de la lanoline. — On peut admettre que la lanoline est un mélange, en proportion variable, d'au moins deux principes

(1) Liebreich, Ueber das Lanolin, *Berl. klin. Wochensch.*, 1885, n° 47, et *C. R. Acad. d. Sc.*, t. CVI, p. 1176, 1888.

immédiats, la cholestérine et son isomère, l'isocholestérine de Schulze et Urich (*Ber. d. chem. Gesell.*, VII, 570), en combinaisons éthérées plus ou moins complètes avec des acides gras.

Pour séparer la cholestérine des autres corps cholestérinés auxquels elle est mélangée, Liebreich (1) emploie l'éther éthyldiacétique ou son dérivé éthylé qui dissout beaucoup plus facilement la cholestérine que les autres graisses cholestérinées ; par des cristallisations répétées, après dissolution de la lanoline dans le véhicule chaud et refroidissement, on finit par obtenir des graisses cholestérinées absolument exemptes de cholestérine ; c'est par ce procédé que l'auteur a réussi à démontrer la présence de la lanoline dans le *vernix caseosa*.

Obermüller (2) extrait l'isocholestérine de la lanoline au moyen de l'alcool sodé ; puis il utilise, pour la séparer de la cholestérine, la plus faible solubilité de l'éther benzoïque ou succinique de la dernière dans l'éther sulfurique.

La lanoline et les graisses cholestérinées donnent la *réaction de Liebermann* (3) qui permet encore de caractériser $\frac{1}{20.000}$ de cholestérine : la solution de cholestérine dans deux centimètres cubes de chloroforme est additionnée de dix gouttes d'anhydride acétique et d'une goutte d'acide sulfurique, et prend successivement les colorations rose, rouge, puis bleue.

Isocholestérine. — L'isocholestérine est donc l'un des termes de ce que Liebreich dénomme graisses cholestérinées, dont le mélange constitue la lanoline ; de même formule que la cholestérine, $C^{26}H^{44}O$, elle est incolore, cristallisée en fines aiguilles fusibles à 138° et volatiles sans décomposition. Elle peut être distinguée des diverses cholestérines, cholestérine biliaire, physostérine, caulostérine, etc., par la *réaction de Schulze* (4).

On dissout l'isocholestérine dans l'anhydride acétique chaud, traite le mélange refroidi par une goutte d'acide sulfurique concentré, et observe une coloration jaune immédiate devenant ensuite jaune rouge, en même temps que le liquide prend une fluorescence verte. Burchard (5) dit avoir obtenu une coloration verte avec fluorescence de même couleur.

Origine, rôle physiologique de la lanoline. — L'origine et le rôle physiologique de la lanoline ont été étudiés par Liebreich (6) dont nous allons résumer les conclusions.

On sait que les plantes excrètent à leur superficie des matières cireuses qui leur servent de gaîne protectrice, par suite de la résistance de ces matières aux agents chimiques ; la cholestérine, l'isocholestérine et leurs éthers, qui sont chimiquement indifférents, paraissent jouer un rôle analogue chez les animaux

(1) Liebriech, *Du Bois Raymond's Arch.*, 1890, p. 363.
(2) Obermüller, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 31, 1892.
(3) Liebermann, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIX, p. 85, 1889.
(4) Schulze. *Zeitsch. f. physiol.*, XIV, p. 522, 1890.
(5) Burchard, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIX, p. 85, 1889.
(6) Liebreich, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CVI, p. 1176, 1888 ; *Du Bois Raymond's Archiv*, 1890, p. 363, et *Berl. klin. Woch.*, 1892, n° 5.

les plus élevés dans la série. Dès 1885, Liebreich a démontré la présence de graisses cholestérinées dans beaucoup de substances kératinées, telles que la peau et les cheveux de l'homme, le *vernix caseosa* du nouveau-né, les plumes d'oiseaux, les sabots et les boulets des chevaux, les cornes des bovidés, l'écaille de tortue, les fanons de la baleine, le bec de la corneille, les piquants du porc-épic et du hérisson. Leur excrétion est indépendante des glandes sébacées, ainsi qu'on l'observe dans le sabot du cheval et la peau de l'aï paresseux qui sont complètement dépourvus de ces glandes, et paraît être spéciale aux tissus kératinisés ; car ces éthers de la cholestérine, introduits dans le tube digestif, le traversent sans être absorbés (J. Munck). Il semble donc que le revêtement cutané de tous les animaux est imprégné d'une couche superficielle de dérivés cholestériques, qui doit leur servir, à eux aussi, de gaîne protectrice ; car Gottstein a prouvé que les graisses cholestérinées se distinguent des graisses à base de glycérine par leur résistance aux microorganismes.

Il est facile de reconnaître la présence des graisses cholestérinées dans tous les produits kératiniques. L'examen des ongles humains ne donne cependant pas de résultat très net (peut-être à cause des soins hygiéniques spéciaux à l'homme), tandis que c'est un jeu de démontrer l'existence de ces corps, fusibles à une température élevée, dans les cornes de la vache.

Cependant la théorie de Liebreich a trouvé des contradicteurs, et tous, Santi (1) en particulier, n'admettent pas que la peau humaine contienne de la lanoline ; suivant Liebreich lui-même, la peau ne doit, en tous cas, en contenir que bien peu ; car le derme n'en renferme presque pas, le tissu cellulaire sous-cutané en est absolument exempt, et c'est dans la couche cornée épidermique superficielle qu'elle doit seulement se former ; c'est là, d'ailleurs, que, seulement, on peut la caractériser au microscope, comme l'a indiqué Lewin (2).

Par suite de sa facile résorption par l'épiderme et de sa stabilité à l'air, la lanoline remplace avantageusement les corps gras et la vaseline, comme excipient de pommades médicamenteuses ou cosmétiques pour le système pileux.

(1) Santi, *Monatsch. f. prakt. Derm.*, t. XV, p. 269, 1890.
(2) Lewin, *Berl. klin. Wochensch.*, 1886, n° 2.

2° EXCRÉTION SÉBACÉE

Gorup-Besanez réunit, au même titre de produits de la sécrétion sébacée de la peau, la *matière sébacée* proprement dite, le *cérumen*, la *sécrétion préputiale* et le *vernix caseosa* des nouveau-nés.

I. — Matière sébacée

La matière sébacée est sécrétée par les *glandes sébacées* annexées aux poils et répandues sur toute la surface du corps, excepté à la paume des mains, à la plante des pieds, au dos des troisièmes phalanges et sur le gland. Ces glandes sont formées de petites alvéoles oblongues, débouchant dans un canal commun qui s'ouvre dans le follicule pileux. Les cellules des alvéoles sécrétrices s'infiltrent de granulations graisseuses qui finissent par se réunir en gouttelettes huileuses ; les cellules gonflées par la graisse, refoulées par des cellules de nouvelle formation, se détachent de la paroi des culs-de-sacs glandulaires, et sont poussées dans le canal sécréteur en augmentant toujours de volume. L'enveloppe et le noyau de la cellule disparaissent, et la sécrétion, à l'orifice de la glande, n'est plus constituée que par une matière grasse, homogène, mélangée de débris épithéliaux. Cette sécrétion, analogue à celle de la glande mammaire, consiste donc en une transformation graisseuse du protoplasma cellulaire accompagnée d'une desquamation épithéliale.

La *matière sébacée* ou *sébum* est une substance semi-liquide, huileuse, qui s'épaissit à l'air et se transforme en une masse onctueuse, blanche, un peu poisseuse. L'examen microscopique y révéle des lamelles épithéliales, des globules de graisses très abondants, des cellules adipeuses et quelquefois des cristaux de cholestérine. Sa réaction est acide ou neutre.

Elle renferme, comme principes constituants : de l'*eau*, une *matière* de nature *albuminoïde* analogue à la caséine, des *matières grasses*, palmitine, oléine, de la *cholestérine*, des *savons alcalins* (palmitates et oléates), des *sels minéraux* principalement formés de *chlorures* et *phosphates alcalins* et de *phosphates terreux*. On y trouve souvent, en outre, des principes odorants caractéristiques.

Schmidt et Vogel (1) ont constaté que le produit de sécrétion contenu dans un follicule pileux énormément distendu présentait la même composition que celle de la matière sébacée proprement dite, soit :

COMPOSITION DE LA MATIÈRE SÉBACÉE (SCHMIDT ET VOGEL)

Eau	317,0
Acides gras (butyrique, valérique, caproïque)	12,1
Palmitine et traces de cholestérine	41,6
Épithélium et albumine	617,5
Sels inorganiques	11,8
	1000,0

La matière sébacée des follicules pileux des animaux paraît formée des mêmes éléments. C'est au sébum qu'il faut rattacher les matières grasses du suint de mouton et particulièrement la lanoline.

La matière sébacée a pour rôle de lubréfier les cheveux et les poils, et de les rendre moins hygroscopiques, plus souples et moins fragiles ; elle lubréfie également l'épiderme et le rend imperméable à l'eau.

II. — Sécrétion cérumineuse

Les *glandes cérumineuses* du conduit auditif externe, analogues aux glandes sébacées, n'en diffèrent guère que par la présence d'une matière pigmentaire jaunâtre dans les cellules épithéliales des culs-de-sac sécréteurs.

Le *cérumen* est une substance onctueuse, jaunâtre, amère, mélange de graisses, de cellules adipeuses, de débris épithéliaux visibles à l'œil nu et d'un pigment brun clair.

Ramolli par l'eau dans laquelle il se dissout en partie, il cède à l'alcool les $\frac{5}{8}$ de son poids en laissant, comme résidu insoluble, une matière albuminoïde et des phosphates terreux. Il présente la composition suivante :

COMPOSITION DU CÉRUMEN (PÉTREQUIN ET CHEVALIER) (2)

	HOMME	CHEVAL	ANE	PORC	MOUTON	CHIEN
Eau	10,0	3,9	12,5	10,1	10,3	4,9
Matières grasses	26,0	38,7	38.7	30,0	15,0	46,9
Corps solubles dans l'alcool	38,0	9,2	17,5	5,1	4,3	12,4
Corps solubles dans l'eau	14,0	20,4	16,3	17,9	19,4	7,4
Résidu insoluble	12,0	27,8	25,0	36,9	50,0	28,4

Le consistance du cérumen est due, suivant Pétrequin, à la présence d'un savon de potasse. Son amertume paraît provenir de la matière colorante jaune qui est soluble dans l'eau.

(1) Vogel, *Arch. f. klin. Med.*, t. V, p. 522.

(2) Pétrequin, *C. R. Acad. des Sc.*, 1869, I, p. 940, II, p. 987, *Journ. de Pharm. et Ch.*, août 1872.

III. — Sécrétion préputiale

Le *smegma* du prépuce, chez l'homme, analogue au produit des glandes sébacées, est toujours mélangé de cellules épithéliales du gland et du prépuce ; il contient de 1 à 8 p. 100 de principes solubles dans l'éther ; voici, d'ailleurs, une analyse de Lehmann que nous reproduisons, d'après A. Gautier :

Epithélium et matières protéiques..........	56	pour 1000 parties.
Graisses, acides gras, sels ammoniacaux.....	528	—
Extrait alcoolique........................	74	—
Extrait aqueux..........................	61	—

Castoreum. — Le castoreum est un produit de sécrétion particulier qui recouvre le pénis et le clitoris du castor, et qui est accumulé dans deux vésicules formant partie constituante de l'appareil génital. C'est un corps brunâtre, onctueux, mou, d'une odeur forte caractéristique, d'une saveur amère, irritante ; par la dessiccation, il devient presque noir, dur et cassant. Voici, d'après Lehmann, sa composition, d'ailleurs variable suivant son origine (Allemagne, Russie, Canada) :

Extrait éthéré.................	25 - 8,5
— alcoolique..............	41,3-67,7
— aqueux.................	1,9- 4,8
— acétique...............	14,2-21,4
Résidu insoluble................	5,7-18,4
Albuminoïdes..................	2,4- 5,8

L'extrait éthéré contient des *graisses neutres*, de la *cholestérine*, de la *castorine*, matière grasse spéciale.

La distillation avec l'eau fournit l'huile de castoreum, jaune pâle, visqueuse, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, de saveur amère, dans laquelle se trouvent de l'*acide phénique*, de l'*acide benzoïque* et de la *salicine* (Wöhler).

Comme matières minérales, il contient des *chlorures de sodium* et d'*ammonium*, des *phosphates alcalins* et *alcalino-terreux*.

IV. — Vernix caseosa

Cette substance forme une couche épaisse, onctueuse et grasse, à la surface du fœtus, pendant la vie utérine, et présente une certaine analogie avec la matière sébacée de la peau de l'adulte ; elle contient des matières albuminoïdes, des graisses et de la cholestérine. Son rôle est de protéger le fœtus contre la macération par le liquide amniotique, et elle doit cette action aux graisses cholestérinées qu'elle renferme (Liebreich) (1).

(1) Liebreich, Ueber das Lanolin, *Berl. klin. Woch.*, 1885, n° 47.

EXCRÉTION MUQUEUSE

Sécrétion muqueuse

Toutes les muqueuses sécrètent un liquide visqueux auquel on a donné le nom de mucus. Ce mucus paraît avoir trois origines différentes, suivant qu'il est produit : — 1° dans certaines *glandes* dites *muqueuses* ou dans certaines cellules muqueuses appartenant à des glandes composées (glandes salivaires); — 2° dans des *cellules caliciformes* constituant une glande unicellulaire qui renferme la matière mucinogène enfermée dans les mailles du réseau protoplasmique ; — 3° par une fonte épithéliale de certaines muqueuses (intestin), comparable à une desquamation épidermique; Beaunis doute qu'il s'agisse réellement, dans ce dernier cas, de véritable mucus. Les cellules à mucus le sécrètent en se vidant de leur contenu protoplasmique.

Le mucus existe aussi dans le ciment interstitiel du derme et des fibrilles conjonctives d'un grand nombre d'organes. On le trouve, mêlé à d'autres produits de sécrétion, dans la salive, le contenu de l'estomac surtout en dehors de la digestion, dans la bile, la synovie. La viscosité de la synovie et de la bile de la vésicule biliaire est attribuée, par Landwehr (1), à la mucine qui serait une combinaison ou un mélange d'une matière albuminoïde avec la gomme animale ; Hammarsten (2) soutient, au contraire, que ces liquides ne contiennent pas de véritable mucine, mais une nucléoalbumine analogue à celle qui constitue, dans l'urine, ce que l'on a pris pendant longtemps pour la mucine. Le mucus se trouve également dans les sécrétions bronchiques, les crachats, et les tumeurs myxomateuses.

Sécrété en petite quantité, à l'état normal, il augmente notablement dans les affections pathologiques, particulièrement dans les catarrhes auxquels participent les diverses muqueuses. Dans le myxœdème, Halliburton (3) a constaté une augmentation anormale de mucine dans le muscle cardiaque et surtout dans les

(1) Landwehr, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIX, p. 193.
(2) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. XII, p. 484, 1882.
(3) Halliburton, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 569, 1892.

piliers et les valvules du cœur qui, au lieu de 0 à 1,916 pour 1000, chez l'homme sain (1,395 chez la brebis), en contenaient jusqu'à 5,20 p. 1000 chez une femme atteinte de cette affection.

On a signalé récemment, et pour la première fois, l'existence d'un véritable *mucus* à mucine dans le règne *végétal*, le mucus des racines de Yam (*dioscorea japonica*) [Ishii] (1).

Caractères physiques du mucus

Le mucus est un liquide transparent, incolore, d'autres fois opalescent et même opaque et, alors, blanchâtre, jaunâtre ou jaune verdâtre, plus ou moins consistant, mais toujours filant et visqueux. Ordinairement inodore et insipide, il a une réaction en général alcaline, quelquefois neutre et même acide. Le mucus ne traverse pas les pores du filtre et dialyse à peine.

Examiné au microscope, il montre : — 1° des *cellules épithéliales* provenant des muqueuses et quelquefois en quantité plus abondante que la partie liquide ; c'est de la proportion relative de ces débris épithéliaux que dépend la transparence, l'opacité et la couleur du mucus ; — 2° des *globules de mucus* tout à fait semblables aux globules blancs du sang et de la lymphe, dont le nombre augmente considérablement dans les inflammations des muqueuses ; — 3° des *cellules* isolées à noyaux, de fines gouttelettes de *graisses*, des *globules à couches concentriques* analogues aux grains d'amidon (globules de Hassal), quelquefois des cristaux de *cholestérine*, et des *granulations pigmentaires* (mucus pulmonaire).

Composition chimique du mucus

Le mucus renferme de l'*eau*, de la *mucine*, quelquefois de l'*albumine*, des *corps gras*, des *matières extractives* et des *sels minéraux* parmi lesquels prédomine encore le *chlorure de sodium*, à côté de *phosphates* et *sulfates alcalins* et de *phosphates terreux ;* il contient également des traces de *fer*.

La difficulté, pour ne pas dire l'impossibilité de se procurer du mucus pur, explique suffisamment l'absence d'analyse rigoureuse de ce liquide ; sous le nom de mucus, on n'a, en effet, étudié que des liquides mixtes d'origine très diverse que nous réunissons dans le tableau suivant, en plaçant en regard les éléments muqueux de la grenouille.

(1) Ishii, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 29, 1894.

ANALYSE DE LIQUIDES MUQUEUX

	MUCUS de la VÉSICULE BILIAIRE	MUCOSITÉS DES POUMONS ET DE LA TRACHÉE		MUCUS NASAL		MUCOSITÉS d'un ESTOMAC DE FOETUS	MUCOSITÉS d'un KYSTE	ÉLÉMENTS MUQUEUX DE LA GRENOUILLE	
	Quévenne	Nasse	Wright	Berzélius	Simon	Schlossberger	Scherer	Gorup-Besanez	Gmelin
Eau	985,00	955,5	956,0	933,7	880,0	986,0	887,01	850,29	946,0
Principes fixes	45,00	44,5	44,0	66,3	120,0	14,0	112,99	49,71	54,0
Mucine	6,25	23,7	32,0	53,3	84,0	4,4		29,86	»
Matières extractives	5,54	9,8	4,0	10,4	25,2	1.0	104,33	19,85	»
Corps gras	»	2,9	»	»	6,0				»
Sels inorganiques	3,30	8,0	5,0	5,6	»	8,6	8,65	»	»

Malgré la proportion relativement faible des matières solides contenues dans les divers liquides muqueux, leur consistance est toujours plus ou moins épaisse, par suite de la présence d'un composé spécial de nature albuminoïde mixte, la mucine, que nous étudierons bientôt.

Cette MUCINE paraît se trouver dans le mucus sous *deux états différents*, suivant l'origine du liquide muqueux et son alcalinité relative ; certaines mucosités renferment la mucine en solution ; d'autres, au contraire, qui ne sont pas miscibles avec l'eau, le mucus nasal, par exemple, la contiennent sous forme d'une gelée non filtrable analogue à un mucilage végétal. Simon attribue ces caractères différents à la quantité relative d'alcali dont il faut une certaine proportion pour maintenir la mucine en solution, ce qui est d'accord avec la transformation de la substance mucinogène en mucine par les alcalis étendus (Hammarsten) (1).

Mucus à mucine soluble. — On peut obtenir un liquide muqueux contenant de la mucine en solution en épuisant, par l'eau froide, des glandes salivaires broyées avec du verre pilé (Stœdeler) (2). Le liquide, tout filant qu'il est, peut être filtré, mais la filtration est très lente ; sa réaction est alcaline ; traité par quelques gouttes d'acide acétique, il devient plus visqueux, plus épais et abandonne, après quelque temps, un précipité floconneux qui se transforme en filaments élastiques ressemblant à la fibrine du sang. L'alcool précipite le principe muqueux qui se redissout dans l'eau, sauf quand il a été évaporé à sec au bain-marie.

Ce mucus ne donne pas de trouble à l'ébullition quand il est exempt d'albumine, et semble, au contraire, devenir plus fluide.

Mucus à mucine mucilagineuse. — Le mucus nasal, type du mucus à mucine glaireuse insoluble, se gonfle peu à peu et devient transparent au contact de l'eau. Le liquide obtenu, qui est filant même quand il ne contient que 1 p. 100

(1) Hammarsten, *Pflüger's Archiv*, t. XXXVI, 1885. Ueber Mucin und mucinähnliche Substanzen.

(2) Stœdeler, *Ann. d. Chim. u. Pharm.*, t. CXI, p. 14.

de mucine, jeté sur filtre, perd sa partie aqueuse, la mucine restant sur le papier en s'épaississant de plus en plus. L'ébullition ne coagule et ne modifie pas la mucine qui garde sa viscosité. L'acide nitrique dilué coagule et colore en jaune la surface du mucus qui finit par se dissoudre après un contact suffisant. L'acide acétique le contracte. La potasse le rend mucilagineux et le dissout à la longue. Par évaporation, le mucus laisse une croûte opaque, jaunâtre et d'aspect corné. L'ébullition avec l'acide sulfurique dilué le décompose avec production de leucine et de tyrosine.

Caractères spéciaux des mucus suivant leur origine. — Le mucus *nasal*, excrété pendant le coryza aigu, renferme de l'albumine et du mucus, des globules de mucus et des matières salines : il pourrait donc être un mélange de mucus et de liquide séreux transsudé ; à la fin de l'affection, le mucus s'épaissit et prend une teinte jaune due à une matière grasse spéciale.

Le mucus *buccal*, comme celui des bronches et de la trachée, est transparent, épais et alcalin ; celui de l'*estomac*, filant et grisâtre, est également alcalin malgré la réaction du suc gastrique.

Le mucus *intestinal*, semblable à celui de l'estomac, quoique plus adhésif, est très riche en globules muqueux et en globules gras.

Le mucus du *col de l'utérus*, très alcalin, est visqueux et gélatiniforme ; enfin, celui du *vagin*, qui renferme beaucoup de cellules épithéliales pavimenteuses, est plus fluide et montre une réaction acide qu'il ne possède peut-être pas au moment de sa sécrétion.

CHONDROÏTES, CALCULS MUQUEUX

On a observé, dans quelques cas, la formation de concrétions dans diverses cavités, telles que les cavités nasales, les bronches, les organes génitaux de la femme, etc., concrétions résultant de la solidification et de l'agglomération des produits de la sécrétion muqueuse, le plus souvent autour d'un corps étranger qui agit comme centre d'attraction ; la production de ces *calculs muqueux* ou *chondroïtes* est donc analogue au mode de formation des autres calculs d'origine animale.

D'ailleurs, si les chondroïtes contiennent les éléments organiques du mucus, c'est-à-dire de la mucine et des corps gras, elles sont riches en sels minéraux parmi lesquels prédominent les phosphates et carbonates terreux. A ce titre, les chondroïtes se rapprochent beaucoup des calculs salivaires.

Le tableau suivant, que nous empruntons à Gorup-Besanez (1), contient les résultats de l'analyse de divers calculs muqueux provenant du nez, des amygdales, de la trachée et du poumon :

(1) Gorup-Besanez, *Chim. physiol.*, trad. franc., t. I, p. 649.

COMPOSITION DES CALCULS MUQUEUX

	ORIGINE				
	NEZ		AMYGDALES	TRACHÉE	POUMONS
	Geiger	Brandes	Laugier	Préval	Gorup-Besanez
Eau	»	8,93	25,0	»	»
Matières organiques	23,3	4,52	»	27,5	»
Mucus	»	»	12,5	»	32,46
Graisses	»	»	»	»	17,17
Phosphate de calcium	46,7	79,56	50,0	60,4	50,37
Carbonate de calcium	21,7	6,41	12,5	»	
Carbonate de magnésium	8,3	»	»	»	»
Sels solubles	traces	0,58	»	»	traces

MUCINE VRAIE

Présence dans l'organisme

La mucine existe dans les produits de sécrétion des diverses muqueuses et tout spécialement dans les glandes muqueuses, les glandes salivaires et leur liquide de sécrétion, ainsi que dans la bile (1). C'est elle qui donne leur viscosité aux divers liquides muqueux et, en général, à ce que l'on nomme *mucus*. Elle se trouve également dans les liquides des bourses muqueuses, la synovie, le corps vitré, la périlymphe et l'endolymphe, le liquide amniotique, le tissu muqueux du cordon ombilical ou gélatine de Wharton, la glande thyroïde, les glandes lymphatiques, les fèces, la substance unissante du tissu conjonctif, le tissu cellulaire embryonnaire, et, à l'état pathologique, dans les liquides de kyste ovarique, d'hydrocéphale et, dans certaines tumeurs, myxomes, kystes muqueux. Elle n'existe pas dans l'urine.

Préparation de la mucine

Le liquide provenant d'une glande salivaire broyée avec du verre pilé en présence de l'eau, ou le contenu d'un kyste muqueux est soumis à l'ébullition et filtré. Les liqueurs sont précipitées par l'acide acétique en excès; le précipité de mucine est lavé par décantation à l'acide acétique dilué, ensuite avec de l'eau,

(1) La bile ne peut servir à préparer la véritable mucine qui est cependant sécrétée par les glandes mucipares des canalicules biliaires, mais se dédouble, au contact des éléments biliaires, en *gomme animale* destinée à l'émulsion des graisses (voir fasc. 1, p. 387), et en *bilimucine* qui ne donne plus de produits réducteurs par l'ébullition, même prolongée, avec les acides (Landwehr, Paijkull).

puis redissous dans l'eau de chaux ou le carbonate de soude sans excès ; la solution filtrée est traitée de nouveau par l'acide acétique, et le précipité, lavé, est encore redissous dans l'alcali. On recommence plusieurs fois les précipitations et les redissolutions successives, pour enlever la nucléoalbumine, et finalement le dépôt blanc est lavé successivement à l'eau, à l'alcool et à l'éther.

Propriétés de la mucine

La mucine précipitée et humide est floconneuse, blanche ou jaunâtre suivant son état de pureté ; elle fixe directement l'hématoxyline et se colore en violet rouge sombre au contact de la thionine (réaction histo-chimique). Après dessiccation, elle devient brune, sèche, dure et cassante, et ne se dissout plus dans l'eau froide ou chaude. Elle est insoluble dans l'eau distillée, l'alcool, l'éther, le chloroforme ; si l'eau ne la dissout pas, elle la gonfle considérablement et donne une pseudo-solution (ne filtre pas) visqueuse, filante, translucide. Elle se dissout facilement dans les alcalis libres ou carbonatés et l'eau de chaux, ainsi que dans les acides minéraux concentrés; ses solutions ne dialysent pas et ne sont pas coagulées par l'ébullition.

La mucine est légèrement *acide* au tournesol et se comporte, d'ailleurs, comme un acide; elle sature l'eau de chaux qui la dissout en donnant un liquide neutre ; elle agit de même à l'égard des sels à réaction alcaline qui la dissolvent également.

Ses solutions dans les alcalis sont reprécipitées par les acides; le précipité se dissout dans un excès d'acide minéral, mais non dans l'acide acétique (sauf la mucine du tissu conjonctif embryonnaire), ni dans l'acide chlorhydrique dilué à 5 p. 1000. Ces mêmes solutions sont précipitées par l'alcool et par les sels neutres solides de sodium, ammonium et magnésium, par le sous-acétate du plomb, mais non pas par les sels de cuivre, de plomb (neutre), d'argent, de fer, ni par le tannin et le ferrocyanure acétique. Le précipité produit par l'alcool se redissout complètement dans l'eau, même après deux jours de contact avec l'alcool (Halliburton). La mucine donne la réaction de Millon (un peu douteuse) et la réaction xanthoprotéique, et avec le sulfate de cuivre et la potasse, une coloration bleue.

Par l'ébullition prolongée avec l'acide sulfurique, elle donne de la leucine et de la tyrosine. L'ébullition avec la soude ou, mieux, la chauffe en tube scellé, donne un liquide qui renferme de la pyrocatéchine (Obolensky).

L'ébullition avec l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique étendu la dédouble rapidement (voir p. 1100) en une *acidalbumine* et en un principe différent de la glucose, bien que réduisant abondamment la solution cupro-potassique (Obolensky (1), Eichwald) (2). Cette matière réductrice proviendrait d'une substance

(1) Obolensky, *Tübingen med. Unters.*, 4°, p. 590.
(2) Eichwald, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 177.
(3) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V, 1881, et t. VIII, 1883.
(4) Löbisch, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. X, 1885, p. 40, et *Jahr. f. Thierch.*, 1885, t. XV, p. 42.

hydrocarbonée, la *gomme animale* de Landwehr (3), dont la formule serait, d'après Löbisch (1), $C^{12}H^{20}O^{10}+2H^2O$ et qui donnerait, par hydratation, un sucre $C^6H^{12}O^6$, réducteur mais incristallisable et non fermentescible.

La mucine est également dédoublée par l'ébullition avec l'eau sous pression; la matière albuminoïde est coagulée, et la gomme animale reste en solution. Le même résultat est obtenu par l'action des acides dilués à une température modérée et peu prolongée qui évite l'hydratation de la gomme animale (Lœbisch); le liquide qui résulte de l'opération, saturé de sulfate d'ammonium, laisse se précipiter l'acidalbumine et l'hydrocarboné, tandis que le sulfate de soude ne rend insoluble que l'acidalbumine (Landwehr).

La mucine est digérée, à la longue, par le suc gastrique et surtout par le suc pancréatique, mais résiste aux bactéries de la putréfaction.

Extraction et dosage de la mucine dans les tissus. — On épuise rapidement les organes broyés ou dilacérés par de l'eau de baryte saturée, étendue au dixième; on précipite la solution filtrée par l'acide acétique à 10 p. 100 et on laisse le mélange reposer vingt-quatre heures; le précipité est alors recueilli, lavé avec l'acide acétique au 10e, à l'eau, puis à l'alcool, desséché à 110° et pesé. Il y a lieu de remarquer que, pendant les lavages, un contact de deux jours avec l'alcool n'empêche pas la mucine de se redissoudre ultérieurement dans l'eau (Halliburton) (2). Dans ce procédé, la mucine peut être mélangée à de la nucleine.

Composition et constitution de la mucine

La mucine a été longtemps considérée comme dépourvue de soufre; mais elle en contiendrait, d'après les recherches de Landwehr, Hammarsten et Löbisch.

Nous réunissons, dans le tableau suivant, les analyses de la mucine des glandes salivaires, de la bile et de celle de la limace et des holothuries :

COMPOSITION CENTÉSIMALE DE LA MUCINE

ÉLÉMENTS	MUCINE DES GLANDES SALIVAIRES		MUCINE DE LA BILE	MUCINE DE LA LIMACE	MUCINE DES HOLOTHURIES
	Landwehr	Hammarsten	Paijkull	Eichwald	Hilger
Carbone	50,00	48,84	50,89	48,94	48,8
Hydrogène	7,27	6,73	6,73	6,81	6,9
Oxygène	»	»	»	35,75	»
Azote	14,00	12,02	16,14	8,50	8,8
Soufre	»	»	1,66	»	»
Cendres	»	0,843	1,00	»	»

(1) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 361, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 52, 1885.

(2) Halliburton, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 569, 1892.

Lobisch a proposé, pour la mucine, la formule $C^{160}H^{256}Az^{32}SO^{80}$.

Les produits de décomposition différents que donne la mucine sous l'influence de l'acide sulfurique concentré ou étendu, leucine et tyrosine d'une part, acidalbumine et gomme animale de l'autre, permettent de l'envisager comme une espèce de glucoside azoté contenant à la fois un groupement albuminoïde et un autre hydrocarboné (Liebermann) (1). Elle ne semble pas être un simple mélange de globuline et de gomme animale, mais un corps à individualité spéciale, bien que non encore exactement définie; en effet, une solution de mucine saturée de sulfate de soude supporte la présence d'une quantité beaucoup plus considérable d'acide acétique, sans être précipitée, que la même solution non additionnée de sel (Landwehr) (2). Elle est, en tout cas, absolument différente de la nucleine et de la substance amyloïde auxquelles Morochowetz (3) avait voulu l'identifier.

Origine, mode de formation, rôle physiologique de la mucine

La mucine est le produit de secrétion spécial des cellules muqueuses caliciformes, dont l'agglomération constitue les glandes muqueuses. Ces cellules contiennent, dans les mailles de leur réseau protoplasmique, une matière transparente et claire, la SUBSTANCE MUCINOGÈNE non colorable par l'hématoxyline et qui, au moment de la sécrétion, devient granuleuse et se transforme en mucine, laquelle passe dans le liquide sécrété, soit à l'état de dissolution, soit sous forme de corpuscules ou masses gélatineuses en suspension.

La substance mucinogène donne une solution de mucine au contact des alcalis étendus (Hammarsten). La mucine est peut-être également, mais en bien moindre proportion, un produit de l'activité de toutes les cellules épithéliales.

Quant à son rôle et à celui du mucus, il paraît exclusivement mécanique; le mucus forme un enduit protecteur à la surface des muqueuses, par exemple dans l'intestin qu'il préserve, jusqu'à un certain point, de l'action irritante des matières alimentaires et des sucs digestifs; il favorise ensuite, par sa viscosité, la progression des aliments dans le tube digestif. Enfin, s'il résulte réellement de l'activité de toutes les cellules épithéliales, ce n'est peut-être qu'un produit de déchet dont la raison d'être est encore inconnue.

On doit remarquer cependant que, par sa diffusion dans l'organisme animal, la mucine présente un certain intérêt à cause de ses produits de dédoublement qui contiennent un corps hydrocarboné, en ce qui concerne la production normale soit de glucose, soit de corps voisins, tels que l'*acide glycuronique* que l'on trouve constamment dans les urines.

(1) Liebermann, *Jahr. f. Thierch.*, 1887, p. 25.
(2) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 361, 1884.
(3) Morochowetz, *Petersb. medic. Woch.*, 1878.

Variétés diverses de mucine

L'étude de la mucine extraite des divers liquides ou tissus qui la renferment montre souvent des différences sinon très importantes, du moins suffisantes pour qu'on ne puisse admettre aujourd'hui que la mucine est une et constitue un type bien défini; il semble plutôt qu'on doive reconnaître l'existence de plusieurs mucines; il nous reste, par suite, à indiquer les particularités qui distinguent la *synovine*, mucine de la synovie, la *bilimucine*, mucine de la bile, l'*hyalomucine* du corps vitré, la *funis-mucine* de la gélatine de Wharton, et la *mucine des tendons*.

Synovine. — La synovie contient 0gr,375 p. 100 d'une mucine précipitable par l'acide acétique en flocons muqueux, difficiles à séparer du liquide par le filtre. Cette variété se distingue de la mucine vraie, en ce que l'ébullition avec l'acide chlorhydrique à 7,5 p. 100 ne donne pas de corps réducteur au bout de dix minutes ou presque pas par une ébullition prolongée, — et de la nucléoalbumine, par l'absence de phosphore dans sa molécule ; elle constitue une troisième classe de composés protéiques précipitables par l'acide acétique et insolubles dans un excès d'acide, de laquelle se rapproche considérablement la

Mucine de la bile. — Cette dernière, d'après Landwehr et Paijkull, ne donne pas, non plus, de substance réductrice (E. Salkowski) (1).

Hyalomucine. — Cette variété de mucine se trouve dans la proportion de 0,075 p. 100 dans le corps vitré qui est un véritable tissu (Virchov), et non une transsudation muqueuse, comme l'ont prétendu Kessler et Beauregard ; elle se distingue de la vraie mucine par sa solubilité dans un grand excès d'acide acétique dont elle se reprécipite cependant au bout de quelques heures.

Funis-mucine. — La funis-mucine, ou mucine du cordon ombilical, s'extrait de la gélatine de Wharton par digestion du tissu muqueux embryonnaire dans l'eau de baryte saturée (1 pour 5 à 10) et précipitation par l'acide acétique ; suivant que la digestion est rapide ou prolongée, on obtient ou bien des filaments muqueux, ou des flocons blancs plus facilement dissous que les premiers dans le carbo-

(1) E. Salkowski (*Virchov's Archiv*, t. CXXXI, p. 304, et *Jahr. f. Thierch.*, 1893, p. 612) distingue les trois classes suivantes de composés protéiques précipitables par l'acide acétique et insolubles dans un excès d'acide : — 1re classe : *a*) *Mucine* de la glande *maxillaire* du bœuf ; *b*) *paralbumine* des kystes de l'ovaire ; bouillies dix minutes avec HCl à 7,5 p. 100, donnent toute leur substance hydrocarbonée réductrice ; — 2e classe : *a*) *nucléohistone* du thymus ; *b*) *caséine ; c*) *nucléoalbumine du jaune d'œuf* ou vitelline : *d*) *nucléoalbumine de l'urine* (mucine ancienne) ; dans les mêmes conditions, ne donnent aucune réduction [sauf peut-être une réduction très faible en prolongeant l'action de l'acide sur leur dérivé l'acide nucléinique, ainsi que sur la nucléine des œufs de carpe, mais, en tout cas, jamais comparable à la réaction si nette et si rapide que donnent les composés du premier groupe] ; — 3e classe : *a*) *synovine*, et probablement aussi *b*) *mucine de la bile*, qui ne donnent pas de composé réducteur par l'ébullition avec les acides dilués et ne contiennent pas de phosphore dans leur molécule.

nate de soude à 0,5 p. 100 et la potasse à 0,1 p. 100 et solubles dans l'acide acétique fort qui ne dissout pas les filaments. La funis-mucine possède une forte réaction acide, ne contient ni phosphore ni soufre en combinaison sulfoconjuguée comme dans le chondromucoïde, et, par l'ébullition avec l'acide chlorhydrique à 2 p. 100 pendant une demi-heure, se dédouble en acidalbumine, substance albumosique et en un corps réducteur. La digestion pancréatique, mais non gastrique, la transforme en mucinalbumose et mucinepeptone; l'ébullition avec la soude caustique concentrée ne donne pas plus de pyrocatéchine que la mucine du tissu conjonctif n'en a donné à Halliburton. Cet ensemble de réactions rapproche la funis-mucine de la MUCINE DES TENDONS, dont elle se distingue cependant par une solubilité moins facile dans l'acide chlorhydrique (Young) (1).

En résumé, on peut dire avec Liebermann (2) qu'il existe plusieurs variétés de mucine comme il existe diverses albumines, que ces mucines peuvent contenir ou non du soufre, qu'elles proviennent de substances mucinogènes (Hammarsten), et qu'elles dérivent des matières albuminoïdes dont elles constituent de véritables glucosides animaux qui se dédoublent, sous l'influence des alcalis et des acides minéraux, en une matière organique azotée de nature protéique et en un hydrate de carbone, la *gomme animale* de Landwehr.

GOMME ANIMALE

Préparation. — La gomme animale se prépare (3) facilement en partant de la mucine de la glande sous-maxillaire, extraite par la soude à 1 p. 100, précipitée par l'acide acétique et lavée à l'acide dilué, puis à l'eau simple. La mucine non lavée à l'alcool est redissoute à une douce chaleur dans l'acide chlorhydrique dilué; on neutralise la solution par la soude qui détermine l'apparition d'un précipité blanc floconneux, dont la proportion augmente considérablement en saturant le liquide de sulfate de soude et le chauffant. Le précipité, recueilli après refroidissement, débarrassé des sels par la dialyse, puis lavé à l'éther et à l'alcool, contient de 15,7 à 16 p. 100 d'azote; quant au liquide filtré, saturé de sel de Glauber, on en précipite la gomme animale, à chaud, par le sulfate de cuivre et la soude ; la combinaison que forme la gomme animale avec l'hydrate cuivrique est redissoute, après lavage à l'eau, dans l'acide chlorhydrique dilué sans excès, et le liquide précipité par trois ou quatre volumes d'alcool ; on recommence le traitement du produit, redissous dans l'eau, par le sel de cuivre, et on obtient finalement une matière absolument exempte d'azote.

Propriétés. — La gomme animale, desséchée, se présente (4) sous l'aspect d'une

(1) Young, *Journ. of physiol.*, t. XVI, p. 336, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 425, 1894.
(2) Liebermann, *Biol. Centralbl.*, t. VII, n° 2, Separat Abdruck, et *Jahr. f. Th.*, t. XVII p. 25, 1887.
(3) Landwehr, *Pflüger's Arch.*, t. XXXIX, p. 193, et t. XL, p. 21, et *Jahr. f. Thierch.* 1886, p. 33.
(4) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VIII, p. 122, et *Jahr. f. Thierch.*, 1883, p. 53.

poudre blanche, exempte d'azote, qui répond à la formule $C^{12}H^{20}O^{10}$ quand elle a été portée à 120°, à $C^{12}H^{20}O^{10}.2H^2O$ quand elle a été desséchée dans le vide sec. Elle attire l'humidité atmosphérique et prend alors un aspect gommeux et translucide; elle se gonfle au contact de l'eau, avec laquelle elle donne une solution sirupeuse qui mousse fortement par l'agitation et tient la mousse durant toute une journée. Elle est insoluble dans l'alcool et dans l'éther, non colorée par l'iode, et dévie très légèrement la lumière polarisée à droite. Elle forme, avec les hydrates métalliques (FeO^3H^3,CuO^2H^2, etc.), des combinaisons définies et insolubles dans certaines conditions; ainsi, sa solution alcaline donne, avec le sulfate de cuivre, une coloration bleu clair qui fait place au précipité de la combinaison basique, sous l'influence de la chaleur. Ces précipités se redissolvent dans les acides dilués, et l'addition d'alcool en précipite la gomme animale seule. La gomme animale résiste à l'action des sucs digestifs; par l'ébullition avec les acides minéraux étendus, elle donne une matière sucrée réductrice, mais non fermentescible.

La gomme animale peut être extraite de tous les tissus, organes ou liquides, qui contiennent de la mucine vraie, de la paralbumine ou de la métalbumine (Voir plus loin). Ainsi, Landwehr a pu en retirer du tissu pulmonaire où elle constitue peut-être l'hydrate de carbone signalé par G. Pouchet dans le poumon des phtisiques (*C. R. Acad. des Sc.*, 1883, p. 1, nos 20 et 21), des glandes à mucus diverses, de la synovie, du contenu d'un kyste colloïde, du tissu muqueux embryonnaire, etc. Il en a constaté la présence dans l'urine (1), et Freund (2) a pu en extraire, du sang normal humain, 0,015 et 0,017 p. 100, et 0,018 à 0,0205 p. 100 du sang du bœuf.

Mucus des invertébrés

Tous les mollusques sécrètent un liquide onctueux, gluant, transparent ou opalescent, incolore ou jaunâtre. On a étudié le mucus de la limace et celui de l'escargot des vignes (Braconnot).

Pour préparer la mucine des invertébrés ou *limacine*, on prend des limaces ou des escargots de vigne débarrassés de leur coquille, qu'on coupe finement avec des ciseaux, broie avec du sable ou du verre pilé, et épuise par l'eau bouillante; les liqueurs filtrées, réunies, sont additionnées d'acide acétique; le précipité de mucine, mis en digestion dans de l'acide acétique dilué, est ensuite lavé à l'eau pure, puis dissous dans l'eau de chaux, et le liquide est filtré. On précipite de nouveau par l'acide acétique étendu, et lave encore à l'acide, puis à l'eau, le précipité floconneux gris brunâtre (Eichwald) (3).

La mucine ainsi obtenue se présente, à l'état humide, sous l'aspect de flocons grisâtres qui se gonflent dans l'eau sans se dissoudre, et possède toutes les propriétés de la mucine d'origine humaine ou animale. Cependant elle serait exempte de soufre, d'après Eichwald.

(1) Landwehr, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1885, n° 21, p. 369.
(2) Freund, *Centralbl. f. Physiol.*, 1892, p. 345.
(3) Eichwald, *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXIV, p. 1771.

Hilger (1) a retiré, par l'ébullition avec l'eau, de l'enveloppe cutanée des holothuries, une substance albuminoïde qui paraît identique à la mucine d'Eichwald.

Matière muqueuse des nids d'hirondelles

Les hirondelles des Indes et de Chine construisent leurs nids en se servant, comme matière agglomérante, d'une sorte de mucus qui s'écoule à ce moment de leur bec. C'est à cette matière que les nids d'hirondelles doivent leurs propriétés comestibles et leur valeur, du moins dans les pays d'origine où ils sont considérés comme un produit délicat, digne seulement d'un véritable gourmet.

La substance fondamentale de cette sécrétion, la NÉOSSINE, s'obtient en épuisant les nids d'hirondelle successivement par l'eau, puis par l'alcool bouillant ; il reste en moyenne 90 p. 100 d'une matière gélatineuse, transparente, que la dessiccation rend blanche, d'aspect corné, mais friable.

La néossine se gonfle dans l'eau et devient transparente, surtout à l'ébullition, mais ne se dissout pas dans l'eau, pas plus que dans l'alcool, l'acide acétique, les acides minéraux dilués et les alcalis très étendus ; elle n'est soluble que dans les alcalis et l'ammoniaque. La solution alcaline, traitée par l'acide chlorhydrique, donne un précipité soluble dans un excès de réactif.

Par sa composition centésimale, la néossine se rapproche assez de la mucine, bien qu'elle contienne un peu de carbone en plus et d'azote en moins.

PARALBUMINE

Scherer (2) a donné le nom de paralbumine à une substance albuminoïde qu'il a trouvée dans certains liquides de kystes ovariques et qui leur donne une consistance épaisse, mucilagineuse et filante. Hilger (3) l'a extraite plus tard des sérosités de la cavité péritonéale. Le liquide des vésicules de de Graef serait une solution de paralbumine presque pure, d'après Waldeyer (4). Voici les caractères essentiels de cette matière :

1° Coagulation incomplète de la solution à la température de l'ébullition, même après avoir acidulé avec précaution par l'acide acétique ; — 2° solubilité dans l'eau du précipité alcoolique, même après plusieurs jours de contact avec l'alcool concentré et lavage réitéré à l'alcool sur le filtre (*caractères distinctifs de l'albumine*) ; — 3° précipitation de la solution aqueuse par l'acide acétique et redissolution du précipité dans un excès d'acide organique (*caractère distinctif de la mucine*).

La solution aqueuse de paralbumine ne précipite pas toujours par saturation

(1) Hilger, *Arch. f. Physiol.*, t. III, p. 169.
(2) Scherer, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. LXXXII, p. 135.
(3) Hilger, *Ann. d. Ch. u. Pharm.*, t. CLX, p. 338.
(4) Waldeyer, *Jahr. f. Thierch.*, 1871.

avec le sulfate de magnésium, mais par l'acide azotique, le cyanure jaune et l'acide acétique, le sublimé, le sous-acétate de plomb et le tannin.

Le précipité fourni par l'alcool renferme, outre un corps albuminoïde, une substance soluble dans l'eau avec opalescence, comme le glycogène ; l'ébullition de cette solution aqueuse ou du précipité alcoolique, avec l'acide sulfurique étendu, donne un liquide qui réduit la solution cupro-potassique et brunit au contact de la potasse caustique (Hoppe-Seyler (1), Plosz (2), Obolensky) (3).

Eichwald se base sur les divers caractères de la paralbumine pour soutenir que, loin de constituer une espèce chimique définie, elle est formée par un mélange d'albumine, de mucine et d'une matière mucoïde, mélange que l'on trouve d'ordinaire dans les kystes ovariques. Plosz et Obolenski la considèrent comme un mélange d'albumine avec un corps voisin de la mucine, que Hammarsten dit être le mucoïde ou pseudo-mucine (métalbumine de Scherer) que nous allons étudier immédiatement.

Quant à la *métalbumine* trouvée par Scherer dans des liquides d'hydropisie et de kystes ovariques, et qu'un certain nombre de caractères rapprochent de la paralbumine, elle s'en distingue en ce qu'elle n'est pas précipitée par le cyanure jaune acétique, et qu'elle ne donne qu'un léger trouble, à chaud, par l'acide acétique. Elle a été étudiée à nouveau par Hammarsten, qui a reconnu qu'elle se rapproche de la mucine et lui a donné le nom de pseudo-mucine ou de mucoïde.

PSEUDO-MUCINE, MUCOÏDE, MÉTALBUMINE

Hammarsten (4) a constaté trois fois la présence de la métalbumine de Scherer sur quarante liquides de kyste de l'ovaire qu'il a examinés ; il l'a isolée par précipitation au moyen de l'alcool, dissolution dans l'eau, filtration et nouvelle précipitation par l'alcool ; son analyse élémentaire et ses caractères lui ont permis, dès ce moment, de la différencier des matières albuminoïdes et de la rapprocher de la mucine dont elle se distingue cependant par certaines réactions ; de là le nom de *pseudo-mucine* qu'il propose de substituer à celui de métalbumine.

Plus tard, il en a repris l'étude approfondie, que nous allons résumer d'après ses derniers travaux (5).

Préparation. — On part du liquide d'ascite ou du contenu d'un kyste de l'ovaire dont on élimine l'albumine par la coction à 100°, en présence d'un peu

(1) Hoppe-Seyler, *Traité d'anal. chimique.*
(2) Plosz, *Tub. med. chem. Unters.*, t. IV, p. 517.
(3) Obolensky, *Arch. f. Physiol.*, t. IV, p. 364.
(4) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. XI, p. 11, 1881.
(5) Hammarsten, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, mars 1891, p. 202, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 419, 1890.

d'acide acétique ; le filtratum, neutralisé exactement par la soude, est concentré au bain-marie, filtré à nouveau pour éliminer quelques flocons d'albumine, et enfin précipité par l'alcool. Le précipité, lavé, redissous dans l'eau, est encore précipité par l'alcool. La matière insoluble, mise en solution aqueuse, est débarrassée de toute trace de chlorure sodique par la dialyse, filtrée à nouveau au besoin et précipitée par l'acide acétique (α), lavée, redissoute dans le moins possible de potasse, encore reprécipitée par l'acide acétique, lavée à l'eau et enfin séchée.

L'eau-mère, séparée du premier précipité acétique de pseudo-mucine formé dans le liquide dialysé (α), contient une autre matière albuminoïde précipitable par un grand excès d'alcool de ses solutions concentrées par évaporation, la *mucine-albumose*.

Les proportions de substance mucoïde trouvées ainsi, par l'auteur, dans les liquides d'ascite, sont toujours extrêmement faibles, 0gr,10 environ p. 100, et quelquefois moins encore, de telle façon qu'il devient impossible d'en réussir l'extraction.

Propriétés de la pseudo-mucine. — Elle a l'aspect d'une poudre grise, insoluble dans l'eau pure, mais soluble en présence d'une quantité excessivement minime d'acide ou d'alcali. La solution est précipitée par l'acide acétique dilué, par le cyanure jaune acétique ou chlorhydrique ; le précipité se redissout dans un excès de réactif. La pseudo-mucine est précipitée par le chlorure ferrique et l'acétate neutre de plomb, par le réactif de Tanret ($IK.HgI^2.HCl$), mais non plus par le sublimé corrosif. Elle est colorée en rouge, avec coagulation, par le réactif de Millon, et donne la réaction du biuret.

Par l'ébullition prolongée avec l'acide sulfurique dilué ou l'acide chlorhydrique à 2 p. 100, elle se dédouble, comme la mucine, en acidalbumine et en un principe qui réduit les solutions cupro-potassiques, précipite l'acétate de plomb ammoniacal et la phénylhydrazine, mais est inactif à la lumière polarisée, et que Landwehr (1) envisage encore comme le produit de l'hydratation de la gomme animale.

La MUCINE-ALBUMOSE est très soluble dans l'eau ; sa solution ne précipite ni par saturation avec le chlorure de sodium, ni par addition d'acide acétique à la solution saturée de sel, mais par le sulfate d'ammonium, et réduit aussi la liqueur cupro-potassique après ébullition avec l'acide chlorhydrique à 2 p. 100.

La pseudo-mucine et la mucine-albumose sont toutes deux sulfurées ; leur composition élémentaire, comparée à celle de la mucine d'Eichwald, est la suivante :

	Pseudo-mucine.	Mucine-albumose.	Mucine d'Eichwald.
Carbone..........	51,40	49,87	48,94
Hydrogène.......	6,80	6,88	6,81
Azote	13,1-12,4	11,4	8,50

Paijkull (2) a constaté ultérieurement la présence de la pseudo-mucine ou

(1) Landwk, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. VIII, p 114.
(2) Paijkull, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 558, 1892.

mucoïde, avec prédominance de la mucine-albumose, par le procédé de Hammarsten, dans seize liquides d'ascite, trois exsudats pleurétiques et cinq liquides d'hydrocèle ; quatre fois seulement il a pu tenter une préparation de mucoïde avec succès.

L'albumine de l'œuf de poule contient également une substance mucoïde, *ovomucoïde*, qui sera étudiée en son temps (Mörner, Salkowski, voir p...)

COLLOÏDINE

On a donné le nom de matière colloïdale au produit muqueux ou gélatineux trouvé dans certains néoplasmes pathologiques ; elle est en général insoluble aussi bien dans l'eau froide que dans l'eau bouillante qui ne la gélatinise pas, dans l'alcool, l'éther, dans l'acide acétique froid ou chaud.

L'acide azotique concentré la colore en jaune, puis la dissout; elle se dissout également dans la potasse ; le réactif de Millon la colore en rouge brun.

Quelquefois, elle est diffluente et molle, et peut alors se dissoudre dans l'eau; la solution n'est pas coagulée par l'ébullition.

Wurtz (1) a analysé la matière gélatineuse d'un cancer colloïde du poumon ; elle était insoluble dans l'eau et, par évaporation au bain-marie, laissait une matière blanche sous forme d'écailles, que l'alcool et l'éther bouillants réduisaient en une matière pulvérulente. Cette dernière se transformait de nouveau en une gelée par le contact prolongé de l'eau; la gelée donnait, avec les alcalis, une solution que l'acide acétique précipitait.

La colloïdine soluble a été extraite par Gautier, Cazeneuve et Daremberg (2), d'une tumeur colloïdale de l'ovaire, par l'ébullition avec l'eau, dialyse de la solution obtenue et précipitation par l'alcool.

Le précipité de colloïdine se redissout dans l'eau ; la solution n'est pas coagulée par la chaleur, ni précipitée par l'acide acétique ou les sels métalliques, mais par le tannin et l'alcool. Le réactif de Millon la colore en rouge. Par la dessiccation, elle donne une masse amorphe, vitreuse, semblable à la gomme arabique.

Voici le résultat de l'analyse élémentaire de la colloïdine :

	Wurtz.	G. C. et D.
Carbone	48,09	46,15
Hydrogène	7,47	6,95
Azote	7,00	6,00
Oxygène	37,44	40,80

La colloïdine renferme beaucoup moins d'azote que la mucine et beaucoup plus d'oxygène. Sa composition la rapproche de la chitine (Wurtz).

Gorup-Besanez (3) se base sur la production de la mucine par les mollusques

(1) Wurtz, *Virchov's Arch.*, t. IV, p. 203, 1852.
(2) Gautier, Cazeneuve et Daremberg, *Bull. de Soc. chim.* (2), t. XXII, p. 149.
(3) Gorup-Besanez, *Ch. physiol.*, t. I, p. 617.

aux tissus plus ou moins colloïdaux, pour émettre l'opinion que la matière colloïde doit finir par donner du mucus à la suite de transformations successives.

Il nous reste, pour terminer l'étude des sécrétions et excrétions, à nous occuper de l'histoire chimique des deux éléments ou germes qui interviennent dans la génération sexuelle destinée à assurer la conservation de l'espèce chez les animaux supérieurs. Ces deux germes sont : l'élément mâle ou spermatozoïde, contenu dans le sperme du mâle, et l'élément femelle, œuf ou ovule, dont la réunion, dans l'acte de la fécondation, a pour résultat le développement de l'ovule et la formation de l'embryon.

Nous allons donc étudier successivement le *sperme*, liqueur fécondante du mâle, et l'*ovule* que porte la femelle ; nous y adjoindrons le *lait*, liquide nourricier du nouveau-né des mammifères.

LE SPERME

Le sperme, ou matière séminale, est sécrété par les testicules ; mais, dans son trajet jusqu'à l'extrémité de l'urèthre, c'est-à-dire pour arriver à l'éjaculation, il s'accroît des produits de la sécrétion des vésicules séminales, de la prostate et des glandes de Cowper. Il y a donc lieu de décrire séparément ces divers produits, pour terminer par l'histoire chimique du mélange total, le sperme éjaculé.

Ainsi que nous l'avons fait jusqu'à présent, l'étude du produit de la sécrétion doit être précédée de celle de l'organe qui lui donne naissance; voyons donc, tou d'abord, quelle est la composition chimique des testicules.

TESTICULES

Les testicules, au nombre de deux, sont des glandes que l'on peut se représenter simplement comme formées par des canalicules très étroits et contournés, *canalicules séminaux* soutenus par une charpente de tissu conjonctif, et aboutissant tous en un canal unique qui conduit aux vésicules séminales le produit de leur sécrétion. Ces canalicules à membrane propre sont revêtus intérieurement de plusieurs couches de cellules assez grosses (10 μ) remplies d'un protoplasma incolore dans lequel on voit des granulations, les unes amylacées, les autres de nature graisseuse.

De ces cellules, dites *cellules spermatiques*, qui proviennent de la fragmentation des cellules mères, les plus centrales s'allongent vers le centre du canalicule, tout en se transformant peu à peu en spermatozoïdes dont la queue libre est dirigée vers l'axe du canalicule. Réunis d'abord en touffes par une substance granuleuse qui laisse les queues libres et qui disparaît ensuite par liquéfaction, les spermatozoaires deviennent peu à peu libres, avec la forme caractéristique qu'ils possèdent dans le sperme éjaculé.

Le parenchyme testiculaire est *alcalin;* épuisé par macération dans l'eau froide, il donne une solution qui contient de l'*albumine* et une *globuline* précipitable par

le chlorure de sodium à saturation (Sertoli), des matières extractives et des sels, particulièrement des chlorures alcalins.

Le tissu testiculaire, outre les albumines solubles précédentes, contient encore des matières protéiques insolubles, du tissu conjonctif, de la *spermine* (Poehl), de la *nucleine* en grande quantité, de la *lécithine* et de la *cholestérine*, des *bases xanthiques : xanthine, hypoxanthine, guanine* et *adénine*, de l'*inosite*, des *graisses* et, comme éléments minéraux, principalement des *chlorures de sodium et de potassium*.

On a trouvé, dans les testicules du chien, une substance cristalline qui est peut-être de la *créatine ;* ils contiennent du *glycogène*, quand on les examine immédiatement après la castration. Les organes du taureau contiennent de la *leucine*, de la *tyrosine*, de la *créatine*, outre les composés précédemment énumérés (Treskin) (1). Dareste (2) a signalé l'existence, dans les canaux déférents des oiseaux et d'autres animaux, de petites granulations amylacées (?) qui disparaissent à partir du moment où s'établit la sécrétion spermatique.

Le fonctionnement des testicules ne commence guère, chez l'homme, qu'à douze ou quinze ans; mais le sperme ne contient ses éléments figurés caractéristiques qu'à seize ou dix-sept ans. La sécrétion continue jusqu'à un âge très avancé, mais devient plus foncée et s'appauvrit en spermatozoaires qu'on trouve encore, bien que plus rares, chez les vieillards. La sécrétion spermatique est suractivée pendant l'érection. Un adulte du poids de 80 kilogrammes excrète, à chaque coït, d'après Mantegazza, de 6 centimètres cubes à $0^{cc},75$ de sperme, suivant la durée de la continence qui le précède.

Le sperme pur, tel qu'on le trouve dans le canal déférent, est un liquide épais, filant et homogène, incolore, de couleur blanchâtre un peu ambrée, neutre ou très faiblement alcalin.

Il contient, comme éléments microscopiques spéciaux, une quantité énorme de spermatozoïdes à tête piriforme et très longue queue effilée, insérée à la base et non au sommet de la tête, des granulations brillantes et quelques globules muqueux.

SÉCRÉTIONS ACCESSOIRES

Le sperme pur se mélange successivement :

1° Dans son trajet *dans le canal déférent*, au liquide visqueux et gris jaunâtre des glandules contenues dans les parois de ce canal;

2° Pendant son séjour dans les *vésicules séminales* où il se trouve collecté dans l'intervalle des éjaculations, au liquide brunâtre, crémeux et non visqueux que sécrètent les parois de ces vésicules; ce liquide contient beaucoup d'albumine, de petits coagulums solubles dans l'acide acétique, et des éléments épithéliaux ;

3° Au *liquide prostatique*, blanc laiteux, alcalin, qui contient de 1 à 2 p. 100 de

(1) Treskin, *Arch. f. physiol.*, t. V, p. 122.
(2) Dareste, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXIV, p. 130. 1872.

matériaux fixes constitués surtout par de l'albumine, de la spermine (1) et du chlorure de sodium, et qui est assez abondant chez l'homme, particulièrement au moment de l'éjaculation ;

4° Au liquide des *glandes de Cowper*, déversé dans le canal de l'urèthre, filant, visqueux et alcalin.

SPERME ÉJACULÉ

Le mélange, en proportion variable, des produits divers énumérés ci-dessus au sperme pur du canal déférent, constitue le sperme tel qu'il sort du canal de l'urèthre, dans l'éjaculation.

C'est un liquide blanchâtre, filant, visqueux, d'une odeur particulière rappelant celle du gluten frais, d'une saveur salée ; il n'est pas homogène et se compose d'une partie demi-solidifiée sous forme d'îlots blancs, opaques, mous et gélatineux, nageant dans un liquide limpide et filant; ces ilôts sont extrêmement riches en spermatozoïdes. Abandonné à l'air, il se prend en une masse gélatineuse qui se fluidifie à nouveau, puis se solidifie après évaporation de la partie aqueuse en donnant un résidu cassant qui empèse le linge. Projeté dans l'eau, le sperme se contracte en flocons blancs, élastiques, très adhésifs, une partie restant en solution.

La *réaction* est neutre ou faiblement alcaline ; cependant, chez le taureau, elle est acide, alors même que le tissu testiculaire présente une réaction alcaline.

Principes chimiques constituants du sperme

Les principes chimiques contenus dans le sperme des mammifères sont l'eau, des matières albuminoïdes : *mucine* et *spermatine*, *albumine*, *propeptone* et *albuminate alcalin*, de la *spermine*, de la *lécithine* et de la *nucleine* (Miescher) (2), de la *cérébrine* et du *protagon* (Fourcroy, Vauquelin, Gobley) qui proviennent sans doute des spermatozoïdes, de l'*hypoxanthine* et de la *guanine* (Piccard), de la *cholestérine*, des *graisses*, enfin des sels minéraux, *chlorures*, *sulfates*, *phosphates* et *carbonates alcalins*.

La cérébrine, que beaucoup de physiologistes considèrent comme un des éléments du liquide spermatique, n'a pu être isolée par Miescher dans le produit du taureau et du saumon. La laitance du saumon contient, en outre, un principe qui lui est spécial, la *protamine*, et qui s'y trouverait en combinaison avec la nucleine (Miescher).

(1) La présence de la spermine à l'état libre, dans le liquide prostatique alcalin, explique l'odeur caractéristique de sperme de cette sécrétion spéciale (Poehl, *D. med. Woch.*, 1892, n° 49, p. 1125).

(2) Miescher, Les spermatozoaires de quelques vertébrés, *Verh. d. nat. Geselsch. zü Basel.*, t. VI, p. 1 et 138, 1874.

Propriétés chimiques du sperme et des spermatozoïdes

Abandonné à l'évaporation spontanée sur une lame de verre, le sperme de l'homme donne naissance à des cristaux monocliniques, d'autant plus gros et plus nombreux que l'évaporation est plus lente. Ces cristaux ont la forme de prismes à quatre pans avec faces terminales rhomboédriques, ou de doubles pyramides clinorhombiques à quatre faces. On les a pris longtemps pour une combinaison de matière albuminoïde (Gorup-Besanez) avec des phosphates, et Gorup-Besanez (1) va même jusqu'à admettre que le blanc d'œuf jouit de la même propriété; il est reconnu aujourd'hui que ces cristaux, dits de Charcot-Leyden, sont constitués par du phosphate de spermine. Charcot, le premier, en avait signalé la présence dans le sang des leucocythémiques.

Le sperme frais, délayé dans l'eau chaude, puis additionné d'une assez grande quantité de magnésie calcinée pour pouvoir obtenir un filtratum clair, donne une solution que l'acide azotique trouble faiblement, mais qui est abondamment précipitée par le ferrocyanure acétique. Cette solution additionnée à 1/6 de son volume de chlorure de sodium en solution saturée, puis d'acide acétique jusqu'à réaction acide, est chauffée longtemps, puis filtrée bouillante; le filtratum absolument exempt d'albumine donne, avec la plus grande netteté, toutes les réactions de la *propeptone* (Posner) (2). La présence de cette propeptone dans le sperme est absolument indépendante de celle des spermatozoaires (Posner) (3).

Le sperme (de la carpe, du saumon), épuisé par l'éther, laisse un résidu insoluble, d'aspect gras, dont les cendres acides au tournesol contiennent de l'acide phosphorique (Frerichs) (4).

Par l'agitation du sperme de saumon avec un mélange d'eau et d'éther, les spermatozoïdes se rendent à la surface de séparation des liquides d'où on peut les extraire; la solution aqueuse possède une réaction alcaline et contient, outre des matières organiques, particulièrement des albumines, les sels minéraux du sperme. On peut encore séparer les spermatozoïdes sous forme d'un dépôt blanc volumineux en traitant la laitance de saumon par l'acide acétique sans excès ou par les solutions de chlorure de potassium ou de baryum (Miescher).

L'incinération du sperme, dans des conditions spéciales, donne un résidu (5 p. 100) dans lequel on reconnaîtrait encore la forme des spermatozoaires (Valentin) (5).

Les spermatozoïdes extraits du sperme par le procédé de Miescher sont loin d'être purs; on n'est pas encore arrivé à les isoler convenablement et dans un état permettant une analyse rigoureuse.

Leurs mouvements, assez puissants pour déplacer des cristaux calcaires dix fois plus gros qu'eux, persistent pendant vingt-quatre heures sur le cadavre, et sept à huit jours après leur introduction dans les organes génitaux féminins;

(1) Gorup-Besanez, *Ch. physiol.*, trad. franç., t. I, p. 637.
(2) Posner, *Berl. klin. Wochensch.*, 1888, n° 21.
(3) Posner, *Centr. f. d. med. Wiss.*, 1890, n° 27.
(4) Frerichs, *Todd's Cyclop. of anat. a Phys.*, London, 1850, p. 680
(5) Valentin, *Repert. f. d. Physiol.*, t. I, p. 34.

ils sont favorisés, en effet, par les sécrétions normales des organes sexuels de la femme comme, d'ailleurs, par les solutions alcalines suffisamment diluées. Les solutions fortement alcalines ou acides même faiblement, les sels métalliques, l'alcool, l'éther, le chloroforme, les phénols en général, les essences, en particulier l'essence de menthe, le sirop de sucre, l'urine, les sécrétions pathologiques utérines ou vaginales trop acides ou trop alcalines, l'eau elle-même, une température trop basse ou au-dessus de 53°, ralentissent ces mouvements et font disparaître tout signe de vitalité des spermatozoaires ; le café, la coca, l'albumine, l'urée, la glycérine et le sucre en solutions diluées, le chlorure de sodium, la morphine et les narcotiques, le curare paraissent être sans influence. Ils résistent longtemps à la putréfaction, et l'on a pu les retrouver dans une urine putride, même au bout de trois semaines (Donné).

Les spermatozoïdes sont légèrement colorés en jaune par les acides sulfurique et azotique, en rouge par le réactif de Millon ; ils sont dissous, mais incomplètement, par les acides minéraux concentrés et par l'acide acétique, par l'ammoniaque, plus facilement par les alcalis, surtout à chaud, mieux encore par les solutions à 10 ou 15 p. 100 de chlorure de sodium ou de nitrate de potasse qui agissent d'abord sur les têtes, puis seulement sur les queues, et donnent une masse gélatineuse transparente dans laquelle le microscope ne révèle plus trace d'organisation, et dont l'eau détermine la contraction en une masse filamenteuse (Miescher).

Miescher, à qui l'on doit la découverte de la protamine dans la laitance du saumon, n'en a pas constaté la présence dans les spermatozoïdes du taureau, mais a montré que leur corps se compose d'au moins trois substances : — 1° une nucleine exempte de soufre, pour la moitié ou le tiers de la masse totale ; — 2° une albumine libre ou en combinaison phosphorique avec la lécithine ou la cérébrine, et — 3° une matière organique très riche en soufre.

Analyse du sperme

Les analyses du sperme sont rares et très souvent incomplètes; les plus anciennes, dues à Vauquelin (homme) et à Kölliker (taureau et cheval), ne donnent que les proportions d'eau, de résidu fixe, de matières grasses et de sels :

COMPOSITION DU SPERME

1000 PARTIES CONTIENNENT	HOMME	CHEVAL	TAUREAU
Eau	900,00	819,40	822,13
Résidu fixe	100,00	180,60	177,87
Spermatine et matières extractives	60,00	164,49	150,89
Graisses	»	»	21,60
Sels	40,00	16,11	25,96
	(Vauquelin)	(Kölliker)	

Le chiffre des cendres paraît trop élevé, par suite d'une incinération insuffisante ; elles sont constituées, pour les trois quarts, par du phosphate de chaux (Vauquelin).

Si nous ne possédons aucune analyse détaillée du sperme des mammifères, du moins pouvons-nous donner les résultats obtenus, d'abord, par Gobley avec la laitance de la carpe, et par Miescher avec la laitance du saumon du Rhin.

COMPOSITION DE LA LAITANCE DES POISSONS OSSEUX

	CARPE	SAUMON
Eau	74,805	»
Albumines	20,242	10,32
Lécithine	1,013	7,47
Cérébrine	0,210	»
Protamine	»	26,76
Nucleine	»	48,68
Cholestérine	0,160	2,24
Graisses	2,120	4,53
Matières extractives	0,360	»
Sels	1,050	»
	(Gobley)	(Miescher)

Les cendres de la laitance de carpe étaient formées, suivant Gobley, de chlorures alcalins 0,38, sel ammoniac 0,048, sulfates alcalins 0,140, phosphates terreux 0,522, et contenaient donc plus de la moitié de leur poids de phosphates.

Il y a lieu de remarquer la présence, dans le sperme des poissons, des principes immédiats que l'on trouve dans le cerveau et le jaune d'œuf, et particulièrement des substances organiques phosphorées diverses, lécithine, cérébrine et nucleine, ainsi que de la cholestérine.

Étude des principes constituants du sperme

Des principes immédiats, qui constituent le sperme, un assez grand nombre ont déjà été étudiés ailleurs, tels, par exemple, la lécithine, la cérébrine et le protagon, la nucleine et la cholestérine, etc. (voir cerveau et bile) ; il ne nous reste à parler que de ceux qui sont spéciaux à cette sécrétion, c'est-à-dire, parmi les matières albuminoïdes, de la *spermatine*, et parmi les substances basiques, de la *spermine* et de la *protamine*.

SPERMATINE

La spermatine paraît spéciale au sperme des mammifères ; c'est une matière albuminoïde naturellement soluble dans l'eau, non coagulée par la chaleur, mais précipitée par l'alcool, l'acide acétique et le ferrocyanure acétique ; le pré-

cipité acétique se redissout facilement dans un excès de l'acide organique ; le précipité alcoolique non desséché se redissout également dans l'eau. Après dessiccation, la spermatine devient insoluble dans l'eau qui la gonfle seulement, mais elle peut être dissoute par les acides et les alcalis dilués.

SPERMINE

$C^5H^{12}Az^2$

Généralités. — La spermine est une substance alcaloïdique qui se trouve non seulement dans le sperme, mais aussi dans le produit de sécrétion de beaucoup d'autres glandes, dans le sang, et qui constitue, d'après Poehl, le principe actif du liquide testiculaire de Brown-Séquard.

Charcot avait signalé, dans le sang des leucocythémiques, l'existence de cristaux particuliers que Leyden, Vulpian et Robin retrouvèrent dans d'autres affections (cristaux de Charcot-Leyden, cristaux de l'asthme de Böttcher), et sur la nature desquels on discuta longtemps; on les prit d'abord pour une combinaison d'une matière albuminoïde avec des phosphates minéraux, parce qu'ils contiennent de l'acide phosphorique et sont colorés en rose par le réactif de Millon. Schreiner en constata la présence, en 1878, dans le sperme desséché, et reconnut qu'ils sont constitués par le phosphate d'une base nouvelle qu'il arriva à isoler, et à laquelle il donna le nom de SPERMINE et la formule C^2H^5Az. Plus tard, Ladenburg et Abel (1) identifièrent la spermine avec l'éthylèninine de synthèse $C^2H^4 = AzH$, et le premier admit que les cristaux de Charcot-Leyden sont le résultat de l'union de la spermine avec le phosphate de chaux et répondent à la formule :

$$(C^2H^4.AzH)^2 \begin{matrix} \diagup PhO^4 \diagdown \\ \diagdown PhO^4 \diagup \end{matrix} Ca$$

Plus tard encore, on a cru à l'identité de la spermine avec la diéthylèninine ou pipérazine $C^4H^{10}Az^2$ (Ladenburg) (2); ce qui a, d'ailleurs, été contesté successivement par Sieber (3), Hofmann (4), Majert et Schmidt (5), et enfin par Poehl (6), qui a démontré que la spermine est absolument différente de l'éthylèninine et répond à la formule $C^5H^{12}Az^2$, qui ne diffère que par CH^2 de celle de la pipérazine.

Préparation de la spermine. — Les testicules ou la glande prostatique de jeunes bœufs ou de chevaux sont dilacérés et épuisés par l'eau acidulée; le liquide,

(1) Ladenbourg et Abel, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXI, p. 758, 1888.
(2) Ladenburg, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 3740, 1890.
(3) Sieber, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 326.
(4) Hofmann, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 3297.
(5) Majert et Schmidt, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXIV, p. 241, 1891.
(6) Poehl, *Berl. klin. Woch.*, 1891, n° 39, 40 et 43.

débarrassé des matières albuminoïdes par la coction, est additionné d'acide phosphotungstique qui détermine la précipitation de la spermine. Le précipité de phosphotungstate de spermine, délayé dans l'eau, est décomposé par la baryte qui met la base en liberté; le liquide filtré, évaporé à sec, donne un extrait qu'on épuise par l'alcool absolu qui dissout la spermine et la laisse comme produit final, par la distillation. On la purifie en décolorant sa solution aqueuse par le noir animal, et la précipitant de nouveau à l'état de phosphotungstate qu'on décompose encore par la baryte, et achevant comme précédemmen (Poehl) (1).

Propriétés de la spermine. — La spermine est un liquide sirupeux, incolore et inodore, à réaction fortement alcaline, très soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans l'éther, saturant parfaitement les acides avec lesquels elle forme des sels bien cristallisés, les uns solubles dans l'eau (chlorhydrate, azotate, sulfate), les autres insolubles (phosphate, phosphotungstate). La solution saline est précipitée par le tannin, l'acide phosphotungstique, le nitrate d'argent, le chlorure de zinc.

Le chlorhydrate cristallise en lamelles quadratiques insolubles dans l'alcool absolu, l'iodobismuthate en cristaux microscopiques rouge rubis. Le chlorhydrate forme, avec les chlorures d'or et de platine, des sels doubles bien définis $C^5H^{12}Az^2.2HCl.PtCl^4$ et $C^5H^{12}Az^2.2HCl.AuCl^3$.

La spermine provoque les oxydations par une action catalytique analogue à celle de la mousse de platine, c'est-à-dire par simple contact, et sans qu'elle éprouve elle-même de modifications qualitative ou quantitative (Poehl); ainsi une solution de son chlorhydrate, même diluée à $\frac{1}{10.000}$, mise au contact de poudre de magnésium et additionnée de quelques gouttes de chlorure d'or, de platine, de cuivre, de mercuricum, détermine la formation de magnésie gélatineuse avec dégagement d'hydrogène et développement très net de l'odeur du sperme frais. De même, la spermine fait apparaître la coloration bleue de la résine de gaïac au contact d'une trace de sang; dans ces réactions, elle agit comme simple agent de transport de l'oxygène.

Phosphate de spermine. — De tous les sels que peut former la spermine, le plus intéressant, aussi bien au point de vue analytique qu'au point de vue biologique, est certainement le phosphate. Ce sel se prépare en traitant la solution de spermine par l'acide phosphorique; il se précipite dès que la réaction devient neutre ou presque neutre. Il existe à l'état cristallisé, mais aussi sous la forme de précipité amorphe qui se transforme peu à peu en cristaux (Poehl) (2); cette combinaison est insoluble dans l'eau, dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le chlorure de sodium et le sérum sanguin; soluble, au contraire, dans les acides et dans les alcalis, ainsi que dans l'ammoniaque. Sous l'influence de la chaleur, le phosphate de spermine jaunit vers 100° et fond en se décomposant vers 170°. Il est coloré en rose par le réactif de Millon.

(1) Poehl, *Petersb. med. Wochensch.*, 1890, n° 31, et *Jahr. f. Thierch.*, p. 45, 1891.
(2) Poehl, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVI, p. 647, 1893.

On a dit que ce phosphate constitue la matière des cristaux de Charcot-Leyden, ainsi que l'a prouvé Poehl : — 1° par l'étude photomicroscopique des deux sortes, qui démontre l'identité des formes cristallines du phosphate de spermine du laboratoire et des cristaux naturels, aussi bien que — 2° par l'identité de leur point de fusion. On l'a trouvé dans le sang de la leucémie (Charcot), dans les crachats de l'asthme (Böttcher), dans le pus de la pleurésie (Gravitz), dans les fèces des individus atteints de parasites intestinaux (Leichtenstern) (1).

Le phosphate de spermine ne possède plus l'action oxydante de la spermine en milieu alcalin (*spermine inactive* de Poehl), et ne le reprend qu'en présence d'une quantité d'alcali suffisante pour le dissoudre et, sans doute, mettre la spermine en liberté (*spermine active* de Poehl).

Réactions caractéristiques de la spermine. — 1° Liquide incolore, inodore et très alcalin ; — 2° précipitation de sa solution aqueuse par l'acide phosphorique ajouté jusqu'à neutralisation (cristaux de Charcot-Leyden, avec formes microscopiques spéciales) ; — 3° odeur de sperme humain frais développée après introduction de chlorure d'or et de poudre de magnésium dans la solution de spermine ; — 4° l'évaporation de la solution de spermine, additionnée d'alloxane, fait apparaître une coloration lilas rose du liquide et laisse un résidu rouge prononcé, que la soude fait virer au violet.

Constitution de la spermine. — Schreiner avait attribué à la spermine, qu'il avait découverte dans les cristaux de Charcot, la formule C^2H^5Az. Poehl et Mendelejeff (2) préparèrent les chlorures doubles de spermine et d'or ou de platine dont ils firent l'analyse élémentaire qui les conduisit à la formule $C^5H^{12}Az^2$ ou $C^5H^{13}Az^2$. Le tableau suivant fait bien ressortir leurs résultats ; la première colonne renferme les chiffres fournis par l'analyse, la deuxième ceux qui sont calculés en partant de la formule $C^5H^{12}Az^2.2HCl.PtCl^4$, la dernière ceux que donnerait le sel double de l'éthyléninine de Schreiner C^2H^5Az :

ÉLÉMENTS	SEL DOUBLE PLATINIQUE RÉSULTATS TROUVÉS	RÉSULTATS CALCULÉS POUR $C^5H^{12}Az^2.2HCl.PtCl^4$	RÉSULTATS CALCULÉS POUR $(C^2H^5Az)^2.2HCl.PtCl^4$
C..........	11,83	11,73	9,69
H..........	3,36	3,13	»
Az..........	5,89	5,47	»
Pt..........	38,21	38,04	39,2

(1) Leichtenstern a trouvé presque constamment les cristaux de Charcot dans les fèces des cas très nombreux de vermiase intestinale (ankylostome, anguillules, ascarides lombricoïdes, oxyures, tœnia saginata et solium) qu'il a pu observer, et les considère comme un signe diagnostique caractéristique de l'affection ; les cristaux de Charcot ne disparaissent complètement des fèces que quand il y a expulsion complète des vers intestinaux. Ces cristaux se distinguent au microscope de ceux d'acides gras par leur solubilité aussi bien dans les acides que dans les alcalins (*Deutsch. med. Woch.*, 1892, n° 26).

(2) Poehl, *Berl. klin. Wochensch.*, 1891, n° 39, 40 et 43, et *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXV, p. 129, 1892.

Il y a donc une différence absolue entre la formule exacte de la spermine et celle de l'éthyléninine; car le rapport du nombre d'atomes de carbone à celui des atomes de l'azote, qui est de 5 à 2 pour la première, n'est que de 4 à 2 dans l'éthyléninine. Ajoutons, pour terminer, que Mendelejeff a également constaté des différences tranchées dans l'ensemble des propriétés des deux corps.

Présence de la spermine dans l'organisme, origine, rôle physiologique. — L'étude chimique et physiologique de la spermine a fait l'objet, de 1890 à 1894, des recherches exclusives de Poehl, de Saint-Pétersbourg, qui a résumé ses résultats et formulé ses conclusions dans un long mémoire intitulé: *Action de la spermine sur les échanges de matière dans les auto-intoxications en général et la diathèse urique en particulier* (1), après de nombreuses communications tant à l'Académie des Sciences de Paris qu'aux divers journaux scientifiques allemands et russes.

Poehl a constaté la présence de la spermine surtout dans le testicule et la prostate, mais aussi dans le corps thyroïde, le thymus, le pancréas, la rate, les ovaires, ainsi que dans le sang, dont il est un élément normal. Elle n'est donc pas spéciale à l'homme, et se trouve également répandue dans l'organisme féminin.

L'extrait testiculaire de Brown-Sequard, dont l'action tonifiante et dynamogène (2) est indéniable, renferme, outre des matières albuminoïdes, de la lécithine, de la nucleine et des leucomaïnes nombreuses, une quantité notable de spermine (Tarchanoff, Maximowitsch) à laquelle Poehl (3) attribue son activité. Il se base sur une longue série d'expériences et d'observations pour émettre l'opinion que la dissémination de cette base a une signification physiologique importante, et qu'elle doit intervenir activement dans les actes de la respiration intime des tissus. Son action stimulante, surtout à l'égard du système nerveux, doit être attribuée à une accélération des oxydations qui assure la destruction complète des produits de désassimilation dans l'économie.

Voici, résumés dans l'ordre qu'il a adopté lui-même dans une de ses dernières communications sur le sujet, les divers arguments que Poehl invoque pour démontrer l'influence manifeste de la spermine sur les processus d'oxydation

(1) Poehl, *Zeitsch. f. klin. Medic.*, t. XXVI, nos 1 et 2, 1894, Sondern Abdruck.
(2) Poehl, *Petersb. med. Wochensch.*, 1890, n° 31, p. 271.
(3) Brown-Sequard, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXIV, p. 1237, 1891. Voici, d'ailleurs, l'analyse d'un extrait, titré au $\frac{1}{10}$, préparé d'après les indications du regretté physiologiste:

ANALYSE D'UN LIQUIDE TESTICULAIRE BROWN-SÉQUARDIEN

Sérum-albumine et fibrine	0,026	pour 100
Hémialbuminose et peptone	0,060	—
Nucleine et lécithine	0,810	—
Graisses et cholestérine	0,004	—
Cendres	0,138	—
Acide phosphorique	0,046	—

L'hypoxanthine, la guanine, l'adénine, la créatinine et la spermine ont été recherchées qualitativement, mais non dosées (Poehl, *D. med. Woch.*, 1892, n° 49, p. 1125).

intra-organique qu'elle suractive en restituant au sang son énergie oxydante momentanément diminuée :

1° Transformation, par la spermine, de la poudre métallique de magnésium en magnésie, au contact d'un chlorure de métal lourd (or, platine, cuivre, mercure), et oxydation, avec coloration bleue, de la résine de gaïac en présence d'une trace de sang (Poehl) (1);

2° L'injection de spermine libre ou à l'état de chlorhydrate augmente le pouvoir oxydant du sang, ou le lui restitue dans les cas de diminution notable des oxydations physiologiques sous l'influence d'agents chimiques tels que le chloroforme et l'alcool [Richet], le protoxyde d'azote, la strychnine, les acides libres, les éléments urinaires pathologiques, ou après section de la moelle [Quinquaud] (Expériences de Tarchanoff) (2);

3° L'injection de spermine produit une action tonique observée par maints praticiens, dans les opérations chirurgicales graves, et surtout dans les affections nerveuses compliquées d'anémie, neurasthénie, hémiplégie, histéro-épilepsie, méningite chronique, périencéphalite, tabes, — dans le scorbut, le diabète, la cachexie (3);

4° Cette injection est rapidement suivie d'une augmentation notable du rapport de l'azote de l'urée à l'azote total de l'urine, lequel, de 87 p. 100 à l'état normal, monte, chez l'individu sain, à 96 p. 100. En même temps on observe, outre l'augmentation rapide de l'urée, une diminution des leucomaïnes urinaires, ou bien une augmentation brusque et passagère des leucomaïnes bientôt suivie de l'augmentation définitive de l'urée et, comme conséquence, de la diminution corrélative des leucomaïnes (Poehl) (4);

5° Par sa présence, la spermine paralyse les phénomènes de réduction qui accompagnent, dans ses cultures, le développement du microbe du choléra, et supprime la coloration rouge caractéristique du bacille (Poehl) (5).

Il semble donc qu'on puisse admettre, avec Poehl, que la spermine, sous sa forme soluble et *active*, ait pour rôle, dans les conditions normales, d'entretenir dans un état satisfaisant l'énergie oxydante du sang qui irrigue les divers tissus et d'assurer la destruction des produits de déchets de ces tissus, particulièrement des leucomaïnes dont l'accumulation se traduit par des effets désastreux pour l'organisme. Par son action toute de présence, elle remplit le rôle d'un ferment destiné à régulariser les oxydations intérieures du corps, ferment

(1) Poehl, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXV, p. 129, 1892.

(2) Tarchanoff, *Bull. de la Soc. des médec. russes*, 7 février 1891.

(3) Poehl, *loc. cit.*, p. 521.

(4) Poehl, *loc. cit.*, p. 518. Poehl effectue les dosages d'urée et de leucomaïnes dans l'urine de la manière suivante : 100 centimètres cubes d'urine sont additionnés de 25 centimètres cubes d'acide chlorhydrique, 15 centimètres cubes d'eau et 10 centimètres cubes d'une solution d'acide phosphomolybdique à 10 p. 100; le précipité qui se forme, envisagé comme formé exclusivement de phosphomolybdate des diverses leucomaïnes, est recueilli et consacré au dosage de l'azote dont les résultats sont admis, par convention, être à peu près proportionnels aux quantités absolues d'alcaloïdes urinaires; dans le filtratum, qui représente l'urine diluée à $\frac{1}{1,5}$, on dose l'urée par l'hypobromite de soude.

(5) Poehl, *Berl. klin. Woch.*, 1893, n° 36.

dont l'existence avait été entrevue auparavant par Traube, puis par A. Gautier.

Cette fonction de la spermine est sous la dépendance immédiate du degré d'*alcalinité du sang* qui doit être telle qu'elle reste en liberté (SPERMINE ACTIVE de Poehl); mais que survienne telles maladies dans lesquelles l'alcalinité du sang est diminuée, ainsi que Kraus l'a constaté dans beaucoup d'affections, et cela par suite d'une augmentation dans la destruction des principes immédiats de nos tissus qui contiennent du soufre et du phosphore, lesquels passent dans le sang à l'état d'acide sulfurique et phosphorique libres, augmentation provoquée par une variation morbide locale, et, dès lors, la spermine en circulation dans le sang perdra son activité par suite de sa transformation, au contact de l'acide phosphorique, en phosphate de spermine insoluble et inerte (SPERMINE INACTIVE de Poehl). Effectivement, l'on ne constate la présence, dans le sang, des cristaux de Charcot-Leyden que dans les maladies accompagnées d'une diminution des oxydations intra-organiques. La diminution de l'alcalinité du sang et, corrélativement, la mise en inactivité de la spermine transformée en phosphate de spermine insoluble constituent donc, suivant Poehl (1), le moment étiologique de beaucoup de maladies ; et dans ces cas, l'action manifestement bienfaisante de beaucoup d'eaux minérales alcalines doit être attribuée uniquement au relèvement de l'alcalinité du sang.

L'intervention de la spermine se montre efficace surtout dans les *affections du système nerveux* dont l'état d'irritation explique suffisamment l'inactivité de celle qui circule dans le sang; en effet, le tissu nerveux, normalement alcalin, sous l'influence de phénomènes d'irritation, prend une réaction fortement acide (Funke, Ranke, Afanasieff), probablement par suite de la mise en liberté d'acide phosphorique ou phosphoglycérique qui provient du dédoublement de la lécithine et sature partiellement, diminue notablement, en tous cas, l'alcalinité du sang qui le traverse et l'irrigue, d'où résulte, au contact de l'acide phosphorique produit de déchet du tissu nerveux, la précipitation de la spermine contenue dans le sang, à l'état de phosphate (cristaux de Charcot). On conçoit le concours heureux qu'apporte, à l'injection de spermine, l'ingestion d'eaux alcalines dans des conditions favorables à leur absorption (estomac vide); en même temps qu'elles relèvent l'alcalinité du sang et créent un milieu éminemment favorable pour l'exercice de la fonction catalytique de la spermine injectée, elles favorisent la redissolution du phosphate de spermine et le retour à l'activité de la spermine normale qui était immobilisée dans un état d'inertie complète. Mais l'intervention des alcalins n'est pas indispensable au bon résultat de l'injection de la spermine, l'augmentation même des oxydations pouvant faire remonter l'alcalinité du sang jusqu'à la normale. En effet, l'apport d'oxygène diminue la production, dans l'organisme, de l'acide lactique et du phosphate monopotassique qui contribuent tous deux à donner leur acidité aux tissus (Hoppe-Seyler, 1884).

L'abaissement de l'alcalinité du sang peut tenir non seulement à son mélange aux produits d'irritation du tissu nerveux, mais à une insuffisance dans les oxydations intra-organiques (Krause, Witkowsky, Swiateski, Horbaczewski, etc.)

(1) Poehl, *Berl. klin. Wochensch.*, 1893, n° 36, et *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVI, p. 647, 1893.

consécutive à la vie anaérobie des tissus mous qui a été démontrée par A. Gautier (1).

Quelle est l'origine de la spermine dans l'économie animale? où se produit-elle et aux dépens de quels éléments? Poehl se base sur la présence constante de la spermine observée par lui dans les tissus à nucleine pour admettre qu'elle fait partie du groupe des bases xanthiques qui résultent du dédoublement physiologique de cette nucleine. Leyden (2) a constaté, le premier, la corrélation qui existe entre l'apparition, dans l'organisme, des cellules éosinophyles et des cristaux de phosphate de spermine qui s'accompagnent partout, dans la moelle osseuse, la rate, le sang leucémique, c'est-à-dire là où il produit une accumulation spéciale des globules blancs; il y a donc certainement un rapport intime et même une certaine proportionnalité entre les cristaux de Charcot-Leyden et les cellules éosinophyles, ce qui vient corroborer l'opinion de Poehl que la spermine est un produit de décomposition de ces cellules, c'est-à-dire d'éléments riches en nucleine.

PROTAMINE

$C^9H^{21}Az^5O^3$

La protamine est une base oxygénée que Miescher (3) a découverte dans la laitance mûre du saumon du Rhin et qui paraît lui être spéciale; car on ne l'a trouvée ni dans la laitance de la carpe, ni dans le sperme du taureau. Elle serait unie, dans la laitance, à la nucleine, sous forme d'une sorte de combinaison saline dans laquelle la nucleine serait l'élément acide.

Extraction de la protamine. — La laitance de saumon recueillie en décembre est d'abord épuisée par l'alcool bouillant qui enlève cholestérine et lécithine puis mise en digestion dans de l'acide chlorhydrique dilué à 1 p. 100 à plusieurs reprises successives de six heures de durée chacune ; tandis que le chlorhydrate de protamine se trouve exclusivement dans les deux premiers liquides, les autres contiennent des bases xanthiques qui proviennent sans doute d'un commencement de décomposition de la nucleine. La solution acide de chlorhydrate de protamine est neutralisée en grande partie, puis versée goutte à goutte dans du chlorure de platine qui détermine la formation de grains cristallins de chloroplatinate de protamine insolubles dans l'eau et l'alcool, mais solubles dans l'acide chlorhydrique en excès, qu'on recueille et décompose par l'hydrogène sulfuré ; en reprécipitant encore une fois la base à l'état de sel platinique, on obtient le chlorhydrate absolument exempt de phosphore, qu'on décompose à son tour par l'hydrate calcique tant que celui-ci se dissout ; l'alcool fort enlève le chlorure de calcium formé et laisse la protamine insoluble.

(1) A Gautier, *Arch. de physiol.*, janv. 1893.
(2) Leyden, *Deutsch. med. Wissensch.*, 1891, n° 38.
(3) Miescher, *Jahr. f. Thierch.*, t. IV, p. 341, 1874.

Propriétés de la protamine. — Masse gommeuse, volatile avec décomposition partielle, très soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther ; la solution aqueuse, très alcaline, sature parfaitement les acides avec lesquels la protamine, qui est monobasique, forme des sels dont elle n'est pas déplacée par la magnésie. Le chlorhydrate et le nitrate, très solubles, ne cristallisent que difficilement par lente évaporation (Piccard) (1) ; leurs solutions sont précipitées par l'acide phosphotungstique, le ferrocyanure de potassium, le chlorure mercurique, l'iodure double de mercure et de potassium et par tous les réactifs généraux des alcaloïdes.

La protamine s'unit également aux bases métalliques, ainsi à l'oxyde d'argent avec lequel elle forme une combinaison insoluble.

Une solution aqueuse d'un sel de protamine, additionnée d'acide azotique, puis évaporée à siccité au bain-marie, laisse un résidu jaune citron qui passe au rouge par le contact de la soude caustique, puis au violet sous l'influence de la chaleur (réaction de la xanthine).

Quand on mélange une solution de chlorhydrate de protamine et une solution ammoniacale de nucleine, on obtient un précipité blanc, pulvérulent, dense, formé de petites sphères microscopiques, transparentes, analogues aux noyaux cellulaires. Cette combinaison de nucleine et protamine renferme de 4 à 6 p. 100 de phosphore ; elle est soluble dans l'eau et l'ammoniaque et se gonfle au contact du sel marin.

Piccard a proposé une formule de la protamine, $C^{16}H^{33}Az^{9}O^{4}(OH)^{2}$, différente de celle de Miescher, $C^{9}H^{20}Az^{5}O^{2}.OH$, et qui répondrait mieux aux résultats de l'analyse centésimale.

Du sperme à l'état pathologique

Charcot et, après lui, de nombreux observateurs ont démontré la présence des cristaux connus aujourd'hui pour être du phosphate de spermine, dans le sang des leucémiques ; Neumann (2) a rattaché la production de ces cristaux à un état pathologique de la moelle osseuse. En effet, ils ne paraissent prendre naissance que dans les cas où les globules blancs du sang se distinguent par leur grosseur et l'abondance de leur protoplasma, et font défaut dans ceux, plus rares, où le sang ne rencontre guère que de petits leucocytes avec contenu protoplasmique rare ; or, dans le premier cas, la moelle osseuse offre un aspect absolument semblable à du pus et contient de nombreux cristaux fusiformes de taille diverse, tandis que, dans l'autre, la moelle n'a éprouvé aucune modification apparente et ne renferme pas de cristaux.

Posner (3) a eu l'occasion de faire l'analyse d'un liquide de ponction de sper-

(1) Picard, *Jahr. f. Thierch.*, t. IV, p. 355, 1874.
(2) Neumann, *Virchow's Arch.*, t. CXVI, p. 318, 1889.
(3) Posner, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1892, n° 13.

matocèle; il contenait des spermatozoaires nombreux, mais immobiles, et 2 pour 1000 d'albumine ; après ébullition en présence du chlorure de sodium, il ne donnait plus aucune réaction des matières albuminoïdes (action de l'acide nitrique et réaction du biuret négatives). Il en conclut que la *propeptone* qu'il a trouvée dans le sperme éjaculé provient certainement et exclusivement des glandes accessoires et non du testicule.

L'ŒUF

On n'a encore étudié, jusqu'à présent, que les œufs des oiseaux, des poissons et des reptiles, à cause soit de leur volume, soit de leur nombre considérable donnant une matière première assez abondante pour les besoins de l'analyse.

Constitution de l'ovule

Tandis que, chez les animaux inférieurs, les OVULES prennent naissance aux dépens de l'épithélium germinatif qui revêt la cavité du corps (cœlentérés et nombreux vers), chez les animaux supérieurs, ils se développent dans des organes spéciaux qui ont tantôt une forme de tubes ou de véritables glandes en grappe (mollusques, insectes), tantôt sont constitués par des vésicules closes (vésicules de de Graaf) contenues dans l'ovaire (vertébrés).

Pris isolément, l'ovule peut être considéré comme une cellule à composition complexe constituée par les éléments suivants :

1° Une membrane extérieure, ENVELOPPE VITELLINE, épaisse, résistante et transparente, très élastique, traversée, chez beaucoup d'espèces, par des canalicules reliés entre eux, beaucoup plus ténus chez les mammifères que chez les poissons osseux, et quelquefois, en outre, par une ouverture assez grande, le *micropyle*, qui correspond au germe (poissons, beaucoup d'invertébrés) ;

2° Un contenu, le VITELLUS, d'abord transparent et formé d'un protoplasma granuleux, ensuite rempli d'une masse de granulations grises noyées dans le protoplasma primitif quand l'œuf est mûr ; il est composé de deux parties, l'une active, *vitellus de formation* de l'embryon, qui contient un noyau (vésicule germinative) et un nucléole (tache germinative) et constitue à lui seul l'ovule primordial sans enveloppe des animaux inférieurs, l'autre, passive, *vitellus de nutrition*, avec ses granulations albumino-graisseuses (jaune d'œuf) ; ces deux parties sont tantôt mélangées intimement, comme dans l'œuf humain, et constituent ainsi l'œuf simple, tantôt, au contraire, nettement séparées comme dans l'œuf complexe de la truite et de la poule, avec prédominance du vitellus nutritif qui en forme la plus grande partie;

3° Un noyau, la VÉSICULE GERMINATIVE OU DE PURKINGE, transparente, volumineuse, très fragile et contenant un nucléole, la *tache germinative ;* d'abord centrale, elle devient ensuite excentrique par rapport au vitellus;

4° Le nucléole ou TACHE GERMINATIVE; ce nucléole, simple ou multiple suivant les espèces, présente des mouvements amœboïdes;

5° La VÉSICULE EMBRYOGÈNE, véritable organe mâle développé aux dépens de l'épithélium de la paroi de la vésicule de Graaf, qui pénètre dans le vitellus de l'ovule et fusionne avec la vésicule germinative pour former le germe par une véritable préfécondation (Balbiani).

L'ovule ainsi arrivé à maturité constitue l'ŒUF qui est ensuite expulsé de la vésicule de Graaf; après avoir accompli tout seul les premières phases de son développement, il dépérit et disparaît chez les animaux supérieurs quand il n'est pas fécondé, donne au contraire naissance à l'embryon, dès qu'il subit le contact de l'élément mâle ou spermatozoïde.

Telle est la constitution de l'œuf chez les mammifères, les poissons osseux, les batraciens, etc., où il reste simple, tandis que, chez les oiseaux, les reptiles à écailles, les poissons cartilagineux, les céphalopodes, etc., il s'accroît de parties accessoires qui constituent des réserves alimentaires pour assurer le développement complet du jeune être qui sortira tout armé de l'œuf éclos.

Œuf de poule, œuf d'oiseau

L'œuf de poule, qui est le type habituel le plus répandu et, par suite, le mieux connu des œufs d'oiseaux, se compose :

1° D'une enveloppe solide extérieure, la COQUILLE, de nature calcaire, formée, en même temps que la membrane suivante, aux dépens d'un liquide lactescent sécrété par la partie villeuse de l'oviducte.

2° D'une MEMBRANE COQUILLIÈRE, dont les feuillets s'écartent du côté de la grosse extrémité de l'œuf pour constituer la *chambre à air* remplie de gaz.

3° Du *blanc d'œuf* ou ALBUMEN, de densité croissante de la périphérie vers le centre de l'œuf et divisé en loges par un tissu membraneux extrêmement mince ; aggloméré autour du jaune d'œuf pendant son trajet dans l'oviducte de l'oiseau ou du reptile ; et formé par une sécrétion de la tunique de ce conduit.

4° De la MEMBRANE VITELLINE qui contient le jaune suspendu au milieu de l'œuf, grâce à deux ligaments contournés, les *chalazes*, qui vont des deux pôles opposés du jaune s'attacher à la membrane coquillière suivant le grand axe de l'œuf.

5° Du JAUNE, formé d'une masse de cellules albumino-graisseuses noyées dans le protoplasma primitif.

Tous les éléments qui précèdent sont accessoires et étrangers à la partie active qui constitue l'ovule et qui se trouve placée à l'extrémité d'un diamètre du jaune perpendiculaire au grand axe, immédiatement sous la membrane vitelline ; il y a donc ici séparation nette du vitellus nutritif et du vitellus proligène qui constitue :

6° La CICATRICULE ou le DISQUE PROLIGÈNE, amas de cellules granuleuses en forme

de disque épaissi et renflé en son milieu, et contenant en son centre la *vésicule germinative* de Purkinge.

Un œuf de poule pèse en moyenne 27 grammes et contient, pour 100 parties en poids :

Coquille et membrane..................	de 9 à 11
Blanc d'œuf...........................	60,5
Jaune.................................	29,0

Le rapport du jaune au blanc varie beaucoup suivant les espèces et les circonstances les plus diverses; ainsi, tandis que Lehmann donne le rapport de $\frac{40,3}{59,7}$, Proust a trouvé $\frac{32,3}{67,7}$, enfin Poleck donne la valeur intermédiaire $\frac{37,3}{62,7}$ p. 100. L'albumen est donc toujours beaucoup plus lourd que le jaune, d'une quantité variable de la moitié au poids entier de ce dernier (poids de l'albumen = 1,5 à 2 fois le poids du jaune).

Description et étude chimique des diverses parties constitutives de l'œuf de poule

1. — *Coquille*

La coquille est constituée par une matière organique de nature kératinique contenant du soufre et fortement incrustée de sels calcaires, parmi lesquels prédomine le carbonate de chaux; les différences de coloration que montrent les œufs d'oiseaux (œufs verdâtres de cannes), proviennent de modifications qu'éprouvent les pigments biliaires à partir du cloaque. Elle ne contient que 1 p. 100 d'eau ; voici, d'ailleurs, un tableau, emprunté à Gorup-Besanez, qui résume les analyses de coquilles d'œufs d'espèces diverses :

COMPOSITION DE LA COQUILLE D'ŒUFS D'ESPÈCES DIVERSES

ÉLÉMENTS CONTENUS DANS 100 PARTIES	ŒUFS D'OISEAUX						TORTUE	CROCODILE
	HÉRON	MOUETTE	FAISAN	POULE	CANARD	OIE		
Matières organiques.........	4,30	6,45	4,64	4,15	4,24	3,55	37,3	5,09
Carbonate de calcium.......	94,60	91,96	93,33	93.70	94,42	95.26	55,4	91,10
— magnésium...	0,69	0,76	0,66	1,39	0,50	0,72	»	2,33
Phosphate de calcium. ..... / — magnésium...	0,42	0,83	1,37	0.76	0,84	0,47	7,3 / »	0,54
Eau........	»	»	»	»	»	»	»	1,36
	Wicke (1)						Gmelin	Brumerst

(1) Wicke, *Ann. d. Chim. u. Phys.*, t. CXXV, p. 78, 1863.

La coquille de l'œuf des oiseaux se forme, comme on l'a dit précédemment, dans l'oviducte dont la muqueuse sécrète un liquide blanc, laiteux, très riche en sels calcaires et qui, mélangé à une matière organique agglomérante de nature kératinique, s'épaissit de plus en plus et se concrète en une masse de cristaux microscopiques autour de l'albumen de l'œuf revêtu de sa membrane coquillière ; la présence du calcaire dans l'alimentation est indispensable pour la formation de la coquille, et, chez les poules enfermées, il arrive quelquefois que l'œuf pondu ne soit revêtu que de la membrane coquillière très épaissie par le dépôt de matière organique cimentaire sans incrustation calcaire. Les poules peuvent emprunter la chaux nécessaire à l'édification de leur coquille au sulfate de chaux (Irvine et Woodhead) (1).

D'ailleurs, l'addition aux aliments de carbonate de strontium ou de magnésium enrichit la coquille en ces principes (Roussin) ; de même, l'addition de garance en poudre aboutit à la ponte d'œufs colorés en rouge (Paolini).

Quand les œufs passent avec difficulté dans l'oviducte, l'albumine augmente considérablement, et l'œuf, devenu énorme, est revêtu d'une coquille très épaisse et très dure (Gorup-Besanez).

2. — *Membrane coquillière*

Cette membrane ne laisse par l'incinération qu'une petite quantité de cendres riches en phosphate de chaux. Elle est constituée par une matière organique qui a été isolée et étudiée par Lindwall (2) qui a reconnu qu'elle est identique à la *kératine ;* elle contient : C = 49,78, — H = 6,64, — Az = 16,43, — S = 4,25 p. 100. La substance qui forme les loges si fragiles dans lesquelles se trouve l'albumen, est probablement de même nature que la membrane coquillière dont elle ne paraît être que le prolongement, ainsi qu'il semble résulter des recherches ultérieures de Liebermann (3).

3. — *Chambre à air*

Le contenu de la chambre à air est un mélange d'oxygène et d'azote, avec un peu d'acide carbonique. On a cru longtemps que ce mélange était plus riche en oxygène que l'air ordinaire et contenait de 23,5 (Bischoff) à 26,77 de ce gaz ; des analyses plus récentes de Hüfner (4) ont démontré l'inverse, c'est-à-dire que le contenu de la chambre à air est moins riche en oxygène que l'air atmosphérique ; voici les chiffres que l'auteur a trouvés pour l'œuf non couvé :

COMPOSITION DU MÉLANGE GAZEUX DE LA CHAMBRE A AIR (HÜFNER)

Oxygène	18,94
Azote	79,97
Acide carbonique	1,09
	100,00

(1) Irvine et Woodhead, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIX, p. 322, 1889.
(2) Lindwall, *Jahr. f. Thierch.*, t. XI, p. 38, 1881.
(3) Liebermann, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 25, 1886.
(4) Hüfner, *Du-Bois Raymond's Arch.*, physiol. Abth., 1892, p. 467.

4. — *Albumen de l'œuf d'oiseau*

L'albumen de l'œuf, désigné aussi sous le nom de blanc d'œuf cru, est constitué essentiellement par une solution concentrée d'albumine mélangée à un peu de corps gras, de matières extractives et de sels, disséminée et emprisonnée dans les loges que forment les membranes très minces et transparentes qui semblent être le prolongement de la membrane coquillière; le microscope y révèle, outre ces membranes, la présence de fines granulations et de fines aiguilles cristallines de palmitine (Lehmann).

Principes constituants de l'albumen. — Le blanc d'œuf cru renferme de l'*eau*, des *matières albuminoïdes* multiples : *albumine*, *globulines* (Dillner), *albumose* (Salkowski) et *substance mucoïde* (Mörner); de faibles quantités de *corps gras : palmitine* et *oléine*, et *de savons : oléate* et *palmitate de sodium;* de la *glucose* (Salkowski), des *matières extractives*, enfin des *sels minéraux* parmi lesquels prédomine le chlore et le sodium, et des gaz libres (Lehmann).

Analyse immédiate de l'albumen. — Le blanc d'œuf cru, battu dans un verre à pied (le mieux avec les coquilles broyées), passé à travers un linge, puis filtré, constitue un liquide à peine opalescent, un peu visqueux, de couleur ambrée, de saveur un peu salée, inodore et alcalin au tournesol ; il contient, en effet, des carbonates alcalins (Lehmann).

Étendu de deux à trois volumes d'eau, ce liquide donne, par l'acide acétique très dilué ajouté avec précaution, par un courant d'acide carbonique ou par saturation à l'aide du sulfate de magnésium, un léger précipité d'une *globuline*, dont les caractères analytiques sont les mêmes que ceux de la paraglobuline ; la proportion de globuline contenue dans l'albumen, toujours très faible, oscille entre 0gr,815 et 0,546 p. 100, la moyenne des déterminations étant 0,677 p. 100 (Dillner) (1).

Le liquide séparé par filtration de la globuline, soumis à l'agitation, même à l'abri de l'air, ou à l'action d'un courant inerte, donne un *précipité fibrineux* (Melsens) qui représente environ 0,5 p. 100 du poids de l'albumen, et qui a été étudié par A. Gautier (2). Cette substance décompose l'eau oxygénée, se dissout dans le chlorure de sodium à $\frac{1}{10}$, mais se différencie de la fibrine du sang par ce que sa solution n'est pas coagulée par les acides et difficilement par la chaleur, et aussi en ce qu'elle n'est ni gonflée ni dissoute dans l'ammoniaque. La solution saline, débarrassée par la dialyse d'une partie de son sel, devient cependant coagulable par les acides et la chaleur.

Les deux matières précédentes laissent dans le liquide, après leur élimination, la majeure partie de la matière protéique de l'albumen, l'albumine proprement dite ou *ovalbumine*, que nous étudierons en détail.

(1) Dillner, *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 31, 1885.
(2) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1892, p. 697.

Suivant Salkowski (1), l'albumen contiendrait une *albumose* spéciale qui se trouve dans le liquide séparé par filtration du coagulum formé dans le blanc d'œuf dilué par la chaleur aidée de la présence d'un peu d'acide acétique. Ce filtratum, d'une fluorescence verdâtre, traité par un grand volume d'alcool fort, donne un précipité qui est lavé à l'alcool et à l'éther, et laisse, après dessiccation, une poudre blanche, très soluble dans l'eau ; cette solution presque incolore, mousseuse, abandonne l'albumose quand on la sature de sulfate d'ammonium. Cette substance est également précipitée par le tannin, l'acide phosphotungstique, mais non par le sublimé corrosif ; par l'évaporation de sa solution au bain-marie, elle se transforme facilement en une modification complètement insoluble, même dans l'eau bouillante, dans les acides dilués, l'acide azotique fumant ; elle n'est dissoute que par l'acide nitrique de D = 1,2 et encore à chaud, avec coloration jaune virant à l'orangé par les alcalis et par les bases alcalines ; ces dernières solutions ne sont pas précipitées par les acides. Cette albumose, qui forme environ 10 p. 100 de la matière sèche de l'albumen, ne paraît pas préexister dans le blanc d'œuf, mais résulter de l'action de l'eau bouillante sur l'albumine.

Le blanc d'œuf cru contient une *substance mucoïde* (Mörner) (2) déjà entrevue par Neumeister (3) qui lui a donné le nom de *pseudo-peptone*, et qu'on obtient en coagulant l'albumen étendu d'eau par la chaleur et l'acide acétique, filtrant et précipitant le liquide par l'alcool ; le précipité redissous dans l'eau est précipité de nouveau par l'alcool ; on peut encore précipiter le liquide séparé de l'ovalbumine par le sulfate de soude (Mörner) ou le sulfate d'ammonium (Neumeister) à saturation, dialyser le précipité redissous dans l'eau et traiter enfin par l'alcool. Cette matière existe sous deux formes, soluble et insoluble dans l'eau (4), cette dernière se dissolvant cependant dans l'eau bouillante ; elle n'est pas précipitée par les acides, sauf par le tannin et par l'acide phosphotungstique, ni par les sels métalliques, en particulier le cyanure jaune acétique et le réactif de Millon, mais seulement par l'acétate de plomb ammoniacal et par la saturation de sa solution au moyen des sulfates de soude, de magnésium ou d'ammonium. L'acide azotique donne la coloration xanthoprotéique jaune ou rouge, mais pas de précipité ; la réaction d'Adamkiewicz est négative, mais celle du biuret très nette. Par suite de sa teneur élevée en soufre (2,2 p. 100), de sa faible proportion d'azote (12,95 p. 100), et de la production d'une substance réductrice par l'ébullition avec les acides, cette matière doit être une substance mucoïde voisine de la mucine. Elle se trouve en proportion notable dans le blanc d'œuf, environ $\frac{1}{8}$ de la matière sèche de l'albumen, et occupe ainsi la deuxième place après

(1) Salkowski, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1893, n° 31, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 7.

(2) Mörner, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XVIII, p. 525, 1893, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 7.

(3) Neumeister, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVII, p. 309, 1891.

(4) Il y a lieu de remarquer l'analogie de caractères et de mode de préparation de l'albumose de Salkowski et de la substance mucoïde de Mörner, analogie indiquée, d'ailleurs, par Salkowski lui-même, entre son albumose et la pseudo-peptone de Neumeister (*Centr. f. d. med. Wiss.*, 1893, n° 43).

l'ovalbumine, la globuline de Dillner ne venant qu'en troisième rang (Mörner).

Les liqueurs alcooliques qui résultent de la précipitation de la matière mucoïde de Mörner sont, cette fois, absolument exemptes de substances albuminoïdes et contiennent tous les autres principes de l'albumen que l'on peut séparer de la manière suivante :

Ces liquides réunis sont distillés pour recueillir l'alcool, et le résidu non volatil est évaporé à siccité au bain-marie, mieux encore dans le vide à 50°. L'extrait sec, très minime, est épuisé successivement par l'éther qui enlève les principes gras et une trace de cholestérine, avec un peu de matière pigmentaire qui colore en bleu clair le résidu de l'évaporation de la solution éthérée, — par l'alcool éthéré qui dissout les savons, palmitate et oléate de potassium, — enfin, par l'eau qui s'empare des matières extractives, de la glucose [0,8 à 0,05 p. 100 d'albumen frais, 5 (Lehmann), à 8 (Meissner) p. 100 de matière desséchée], et des sels solubles. Le résidu final abandonne, par la calcination, les sels insolubles.

Les tableaux suivants donnent la composition de l'albumen et de ses cendres :

COMPOSITION DE L'ALBUMEN DE L'ŒUF

PRINCIPES CONTENUS DANS 100 PARTIES	DAVY	LEHMANN	BOSTOCH I	BOSTOCH II
Eau	87,1	86,68	85,00	80,00
Matières solides	12,9	13,32	14,99	20,00
Albumine	»	12,27	12,00	11,50
Matières extractives	»	0,38	2,70	4,50
Corps gras	»	»		
Sels inorganiques	»	0,66	0,30	»

ANALYSE DES CENDRES DU BLANC D'ŒUF

ÉLÉMENTS CONTENUS DANS 100 PARTIES DE CENDRES	POLECK I	POLECK II	WEBER
Chlorure de sodium	9,16	14,07	39,30
Chlorure de potassium	41,29	42,17	»
Soude	23,04	16,09	12,09
Potasse	2,36	1,15	27,66
Chaux	1,74	2,79	2,90
Magnésie	1,60	3,17	2,70
Oxyde de fer	0,44	0,55	0,54
Acide phosphorique	4,83	3,79	3,16
— carbonique	11,60	11,52	9,67
— sulfurique	2,63	1,32	1,70
Silice	0,49	2,04	0,28

Dans le dernier tableau, Weber compte tout le chlore en chlorure de sodium, tandis que Poleck le partage entre une partie seulement du sodium et une partie du potassium.

Nicklès a trouvé une trace de fluor dans les cendres du blanc d'œuf.

Les cendres de l'albumen sont très riches en sels potassiques, particulièrement en chlorure; vient ensuite le chlorure de sodium. La proportion d'acide phosphorique est assez faible; quant à l'acide sulfurique, il paraît provenir du soufre des matières albuminoïdes. En somme, les éléments minéraux du blanc d'œuf renferment un excès de bases surtout alcalines; de telle sorte que si une notable partie est combinée aux acides phosphorique et carbonique et peut-être aussi sulfurique, une autre est unie à l'albumine.

5. — *Vitellus, jaune de l'œuf*

Le jaune de l'œuf d'oiseau, formé en presque totalité par le vitellus nutritif, est un liquide épais, visqueux, opaque, jaune ou rougeâtre, inodore, de saveur faible, à réaction alcaline, insoluble dans l'eau, mais formant avec ce liquide une émulsion persistante; il est constitué par une partie liquide tenant en suspension, et déjà à l'état d'émulsion, des gouttelettes de graisses jaunâtres et des granulations petites, grisâtres, transparentes, semi-cristallines et de nature albuminoïde (vitelline), qui correspondent aux grains d'aleurone des semences végétales (1).

La membrane d'enveloppe du jaune d'œuf, *membrane vitelline*, a été étudiée par Liebermann (2) qui a reconnu qu'elle se rapproche de la kératine par la plupart de ses propriétés et sa richesse relative en soufre (3,62 p. 100), mais s'en différencie par sa faible teneur en carbone (46,20 p. 100) et en azote (12,22 p. 100). La matière des *chalazes* paraît de même nature que celle de la membrane vitelline.

Principes constituants du jaune d'œuf. — Le jaune de l'œuf renferme de l'eau; comme *matières albuminoïdes*, de la vitelline soluble et insoluble (grains d'aleurone), mélange de *lécithine-albumine* et de *nucléo-albumine*, et un peu d'*albumine* soluble et coagulable par la chaleur; du *protagon*, de la *lécithine*, de la *cholestérine* et des *graisses: oléine* et *palmitine* (huile d'œuf), imprégnées de *pigments jaune* et *rouge*, vitellolutéine et vitellorubine (Maly); de la *glucose*, des grains d'*amidon* (?), un peu de *matières extractives* azotées et des *sels minéraux* dont la composition qualitative et quantitative se rapproche de celle des sels des globules sanguins (prédominance de l'acide phosphorique et de la potasse); Lehmann a constaté la présence de *gaz* dissous, dans le jaune d'œuf comme dans le blanc.

Analyse immédiate du jaune d'œuf. — 1re *méthode :* le jaune d'œuf frais, agité avec un mélange d'eau et d'éther, laisse, comme résidu insoluble et décoloré, la

(1) La vitelline végétale, ou aleurone, par exemple celle des graines de lupin, occupe une place intermédiaire entre les globulines (solubilité dans NaCl à 10 p. 100, coagulation par la chaleur, les acides, etc.) et l'albumose ou propeptone, coagulum par l'acide nitrique, soluble à chaud, reparaissant à froid (Palladin, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXXI, p. 191, 1894).

(2) Liebermann, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 22, 1886.

vitelline mélangée de nucleine; ce résidu, traité par le chlorure de sodium à 10 p. 100, lui cède la vitelline qu'on reprécipite de sa solution saline en la versant dans une grande quantité d'eau. Le résidu insoluble dans le chlorure de sodium au dixième renferme la nucleine.

La solution éthérée, colorée en jaune, contient les corps gras, la cholestérine, la lécithine et du protagon qui se sépare par le repos au froid; le résidu de la distillation de la solution éthérée est repris par l'alcool chaud qui laisse cristalliser la cholestérine pendant le refroidissement; la solution alcoolique colorée en jaune, distillée, laisse comme résidu fixe les corps gras et les pigments qu'on sépare en saponifiant les premiers au moyen de la soude alcoolique chaude; le produit de la réaction, évaporé à sec, cède les pigments et la glycérine à l'éther, les savons restant insolubles. La solution éthérée est lavée à l'eau pour enlever la glycérine dissoute.

L'eau qui a servi à laver le jaune (avec l'éther) contient un peu de caséine, d'albumine, de protagon et de glucose, ainsi que les matières extractives solubles et les sels minéraux.

2e *méthode :* Le jaune d'œuf, battu et additionné de quelques gouttes d'acide acétique pour détruire les membranes, est agité avec l'éther aqueux qui enlève les graisses, la cholestérine, etc., comme dans la méthode précédente. Le résidu insoluble dans l'éther est lavé à l'alcool marquant 90°, puis à l'alcool absolu, et digéré à 45° dans l'alcool à 85° centésimaux; la solution alcoolique ainsi obtenue est filtrée et refroidie à 0° pour déterminer la séparation du protagon. La partie insoluble dans l'alcool à 85° tiède est essorée, puis reprise par le chlorure de sodium à 10 p. 100 qui dissout la vitelline et laisse la nucleine insoluble (A. Gautier) (1).

Composition du jaune d'œuf. — Nous citons ici des analyses du jaune d'œuf de poule faites par Gobley et Parke, celles de ce dernier portant sur des œufs frais et des œufs couvés, ainsi que des analyses de cendres du jaune de Poleck et Weber.

ANALYSE DU JAUNE D'ŒUF DE POULE

PRINCIPES CONTENUS DANS 100 PARTIES	GOBLEY	PARKE		
	ŒUF FRAIS	ŒUF FRAIS	10 JOURS DE COUVÉE	17 JOURS DE COUVÉE
Eau	51,49	47,19	57,31	44,79
Matières fixes	48,51	52,81	42,69	55,21
Matières albuminoïdes	15,76	15,63	14,20	13,94
Corps gras	21,30	36,21	27,58	39,93
Cholestérine	0,44			
Lécithine	8,43			
Cérébrine	0,30			
Sels solubles	0,331	0,36	0,29	0,43
Sels insolubles	1,022	0,61	0,62	0,91

(1) A. Gautier, *Chim. biologiq.*, 1892, p. 700, remarque.

Parke a trouvé, dans ses analyses les chiffres suivants, de cholestérine : 1,75, 1,28 et 1,46 p. 100 ; il n'a dosé, en outre, que les extraits alcoolique et éthéré, dont le total est exprimé par le chiffre placé en accolade au regard des substances contenues dans ces extraits.

D'après Miescher, le jaune d'œuf contient de 1 à 1,7 p. 100 de nucleine ; on y trouve, en outre, de la glucose ($0^{gr},18$ environ par jaune entier moyen, A. Gautier) et des grains microscopiques, analogues aux *grains d'amidon*, mais très petits, qui sont colorés en bleu par l'iode ; ces grains, qui existent déjà dans l'œuf encore renfermé dans l'ovaire et disparaissent à mesure que l'embryon se développe (A. Gautier) (1), avaient été entrevus par Dareste (2) qui, longtemps auparavant, avait indiqué la présence de l'amidon colorable par l'iode dans le jaune d'œuf.

ANALYSE DES CENDRES DU JAUNE D'ŒUF

100 PARTIES DE CENDRES CONTIENNENT	POLECK		WEBER
	I	II	
Chlorure de sodium	»	»	9,12
Soude	5,12	6,57	1,08
Potasse	8,93	8,05	10,90
Chaux	12,21	13,28	13,62
Magnésie	2,07	2,11	2,20
Oxyde de fer	1,45	1,19	2,30
Acide phosphorique libre	5,72	»	»
Acide phosphorique combiné	63,81	66,70	60,10
Silice	0,55	1,40	0,62

Les analyses du jaune d'œuf montrent l'analogie de composition qui existe entre lui et la substance nerveuse, tous deux contenant une notable quantité de protagon, de lécithine et de cholestérine ; cette analogie se poursuit dans les cendres, où les sels potassiques l'emportent sur les sels sodiques, et qui contiennent presque exclusivement, comme élément acide, l'acide phosphorique avec peu de chlore, ce qui les rapproche des cendres du globule sanguin. L'acide phosphorique libre, signalé dans la première analyse de Poleck, provient sans doute de la lécithine, et il est certain que, dans les deux autres analyses, l'acide phosphorique produit dans la calcination de la lécithine a déplacé les acides volatils tels que acide carbonique, acide chlorhydrique, d'où l'absence de ce dernier dans les analyses de Poleck.

On a constaté que les substances immunisantes développées dans le sang des poules à la suite d'injections de cultures bacillaires diverses (diftérie), passent dans les œufs dont le blanc, aussi bien que le jaune, manifeste une action immunisante pour les cobayes (Solavo) (3).

(1) A. Gautier, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXXVIII, p. 552.
(2) Dareste, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXVI, p. 1125.
(2) Solavo, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 844, 1894.

Étude des principes constituants de l'œuf

Nous connaissons déjà un certain nombre des éléments qui entrent dans la composition de l'œuf d'oiseau; nous n'avons à étudier spécialement ici que l'*ovalbumine* de l'albumen, la *vitelline* et les *pigments* du jaune.

OVALBUMINE, ALBUMINE DU BLANC D'ŒUF

Préparation. — 1° *Procédé de Wurtz* (1). — On passe à travers un linge un certain nombre de blancs d'œufs délayés dans l'eau, et précipite le liquide par l'acétate de plomb sans excès. Le précipité est lavé avec soin, soit par décantation, soit sur filtre, délayé dans l'eau et décomposé par un courant de gaz carbonique qui forme du carbonate de plomb, tandis que l'albumine rentre en dissolution avec des traces de plomb. On élimine celles-ci en faisant passer dans le liquide filtré quelques bulles d'acide sulfhydrique et chauffant ensuite doucement au bain-marie pour emprisonner le sulfure de plomb dans les premiers flocons d'albumine coagulée. On filtre alors rapidement et abandonne le liquide à l'évaporation dans des assiettes plates, à l'étuve chauffée à 40-45° au maximum. On obtient ainsi une masse transparente, légèrement colorée en jaune et qui se détache en lamelles vitreuses, brillantes et cassantes après la dessiccation.

2° *Procédé de A. Gautier* (2). — Dans ce procédé, qui n'est qu'une amélioration de celui de Wurtz, on fait digérer le blanc d'œuf étendu de deux volumes d'eau sur de l'hydrate de plomb tout le temps que celui-ci se dissout; la solution d'albuminate de plomb est précipitée par addition d'une nouvelle quantité d'albumine d'œuf, et le précipité, lavé à l'eau, est décomposé par l'acide carbonique. La solution albumineuse filtrée, traitée par un peu de gaz sulfhydrique, est débarrassée du sulfure de plomb par digestion à froid sur le noir animal qui absorbe tout le plomb. On évite aussi les pertes dues à la solubilité de l'albuminate de plomb dans un excès d'acétate, d'une part, et celles quelquefois considérables de la coagulation partielle.

L'albumine ainsi préparée est exempte de sels et d'acides libres, et ne laisse, par la calcination, que 0,3 à 0,5 de cendres p. 100 de matière sèche, mais peut contenir des traces de globulines qu'on évite par les procédés suivants:

3° *Procédé de Starke* (3). — Le blanc d'œuf, battu et passé à travers un linge fin, est saturé de sulfate de magnésie à 20° ; on sépare les globulines précipitées par le filtre, puis on soumet le liquide à une dialyse énergique, d'abord dans de l'eau de fontaine, puis dans de l'eau distillée. Quand le liquide extérieur ne laisse plus de résidu salin par l'évaporation et la calcination, on filtre encore au besoin et évapore à siccité à 40°-50° dans des vases plats à large surface ; le

(1) A. Wurtz, *Ann. de chim. et de phys.* (3) t. XII, p. 317, et *Ch. biologique*, 1880, p. 77.
(2) A. Gautier et Alexandrowitsch, *Bull. Soc. chim.*, t. XXV, p. 1.
(3) Starke, *Jahr. f. Thierch.*, t. XI, p. 17, 1881.

résidu est une masse gommeuse, transparente, soluble dans l'eau en donnant un liquide limpide.

4° *Procédé de Michaïloff* (1). — Le blanc d'œuf, battu et passé à travers un linge est additionné de trois fois son volume d'une solution saturée de sulfate ammonique, puis le mélange est saturé par le même sel solide. Le précipité, qui contient la totalité des matières albuminoïdes, est lavé à l'aide d'une solution saturée de sulfate d'ammonium, redissous dans l'eau, puis dialysé. Les globulines se précipitent peu à peu, à mesure que le liquide perd ses sels ; quand il ne donne presque plus rien par le chlorure de baryum, on neutralise par l'ammoniaque l'acidité qu'il a contractée, et on poursuit la dialyse jusqu'à ce que le liquide ne soit plus coagulable par la chaleur. Il faut se défier, dans ce procédé, de la lenteur fréquente dans la séparation des globulines.

5° *Procédé de Kauder* (2). — Le blanc d'œuf battu et tamisé est additionné d'un égal volume de solution de sulfate d'ammonium saturé à froid ; le mélange contient ainsi 26 p. 100 du sel, proportion plus que suffisante pour précipiter toutes les globulines ; on filtre et l'on précipite l'albumine en achevant la saturation au moyen du sel solide. Puis on continue comme précédemment.

Albumine cristallisée. — Le liquide salé séparé des globulines du dernier procédé, soumis à une évaporation lente à la température ordinaire dans des vases à large surface, abandonne l'albumine, au bout de quelques jours, sous l'aspect d'un précipité blanc ou jaunâtre, finement granulé, formé de petites sphères transparentes et microscopiques ; ce sont les *globulites* de Hofmeister qui, redissoutes dans une solution à demi saturée de sulfate ammonique, puis traitées comme précédemment, se transforment, après deux ou trois opérations successives, en fines aiguilles isolées ou réunies en *sphérolites* radiées ; cette albumine cristallisée possède les réactions de l'albumine pure de Starke, mais contient du sulfate d'ammonium dont on ne peut la débarrasser par dialyse, le liquide final ne cristallisant plus (Hofmeister) (3).

Albumine exempte de cendres. — Harnack (4) obtient une albumine ne laissant plus aucun résidu par la calcination, à l'aide du procédé suivant : dix ou douze blanc d'œufs battus sont délayés dans l'eau, passés au tamis, puis traités par un léger excès d'acide acétique *très dilué* pour précipiter complètement les globulines. Le liquide est filtré, neutralisé par la soude, puis traité par une quantité suffisante de sulfate de cuivre saturé à froid ; il se produit un fin précipité floconneux qui augmente par la neutralisation, au moyen de la soude, du liquide devenu acide. Ce précipité, réuni sur filtre, est lavé à l'eau jusqu'à élimination de toute trace de cuivre soluble, puis traité par la potasse très diluée qui le redissout en un liquide violet foncé. On précipite de nouveau la solution par l'acide acétique et l'on renouvelle l'opération précédente une ou deux fois. On obtient ainsi une albumine pauvre en cuivre (1,35 p. 100 de Cu), la majeure partie du

(1) Michaïloff, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIV, p. 7, 1884.
(2) Kauder, *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XX, p. 34, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 119, 1886.
(3) Hofmeister, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIV, p. 165.
(4) Harnack, *Ber. d. chem. Gesell.*, t. XXIII, p. 3745, 1890, et t. XXV, p. 204, 1892.

métal ayant été enlevée par les liqueurs acides. Le précipité d'albumine, lavé à l'eau, est traité par la potasse *concentrée* qui donne d'abord une gelée violet foncé, puis une solution épaisse qu'on filtre au besoin; après vingt-quatre heures de repos, on reprécipite l'albumine par l'acide chlorhydrique très dilué en flocons blancs qui sont lavés à l'eau acidulée, puis à l'eau pure dans laquelle elle ne se dissout qu'à chaud.

Le produit final, que nous désignerons par la lettre A^1, n'est pas de l'albumine exempte de composés minéraux, comme le croyait Harnack ; Werigo, Langbein, Stohmann y ont reconnu la présence du chlore que le dernier a dosé; l'albumine de Harnack contient 2,55 p. 100 de Cl. Harnack a admis la réalité du fait, mais il ne croit pas qu'il s'agisse là d'une acide-albumine; car celle-ci, en solution dans l'acide chlorhydrique très dilué, est précipitée par l'alcool et non par un excès d'acide minéral, alors que la solution de son produit ne donne rien avec l'alcool et précipite par l'acide chlorhydrique en léger excès, ainsi d'ailleurs que par tous les acides minéraux et les solutions salines neutres; les précipités formés se redissolvent dans l'eau comme les colloïdes inorganiques. Il la considère comme une combinaison d'albumine pure avec l'acide chlorhydrique, à laquelle une redissolution et une précipitation nouvelles ne laissent plus que 1,4 p. 100 de chlore que la dialyse finit par enlever presque complètement.

Le produit de la dialyse finale se présente sous l'aspect d'une gelée insoluble dans l'eau froide et qui prend un aspect cristallin (?) quand on la porte à la température de l'ébullition. Elle se dissout dans l'eau très faiblement acidulée, et l'on obtient ainsi une solution de l'albumine A^1 dont on a vu les propriétés particulières, et dont Harnack a pu préparer les formes cristallisées en lames et en prismes, suivant le procédé de Hofmeister; il a soumis cette modification cristalline à l'analyse et constaté que, à côté du sulfate d'ammonium, elle ne contient que 5 p. 100 d'albumine.

Suivant A. Gautier (1), l'albumine exempte de cendres de Harnack n'est probablement qu'une alcali-albumine ou une albumose, à cause de l'intervention des alcalis concentrés dans sa préparation.

Composition de l'ovalbumine. — L'analyse élémentaire de l'ovalbumine a été faite par Dumas et Cahours, Lieberkühn, Schutzenberger sur la variété coagulée, et par Wurtz sur l'albumine soluble.

Voici leurs résultats :

ANALYSE ÉLÉMENTAIRE DE L'OVALBUMINE

	ALBUMINE COAGULÉE			ALBUMINE SOLUBLE
	DUMAS ET CAHOURS	LIEBERKÜHN	SCHUTZENBERGER	WURTZ
Carbone	53,4	53,3	52,7	52,9
Hydrogène	7,1	7,1	7,1	7,2
Azote	15,8	15,7	16,5	15,6
Soufre	»	1,8	1,8	»
Oxygène	»	22,1	»	»

(1) A. Gautier, *Chim. biologiq.*, 1892, p. 120.

Poids moléculaire de l'ovalbumine. — L'analyse de la combinaison que forme l'albumine avec la potasse caustique a conduit Lieberkühn à représenter la molécule d'albumine par la formule $C^{72}H^{112}Az^{18}SO^{22} = 1.612$.

Diakonow a étudié le précipité formé par l'addition du platinocyanure de potassium en liqueur acidulée à la solution d'albumine d'œuf, lequel contient 3,17 p. 100 de platine et l'a conduit au poids moléculaire, beaucoup plus considérable que celui de Lieberkühn, 5.944. En opérant en milieu fortement acide (production de syntonine), il n'a plus trouvé que le poids moléculaire 2.950, très sensiblement égal à la moitié du précédent. Schwarzenbach (1) a obtenu, par le même procédé, les chiffres de 6.000 pour l'albumine non acide, et 3.000 pour l'albumine fortement acidifiée. Fuchs (2) reproche à l'emploi du platinocyanure de donner des combinaisons albuminoïdes très instables et facilement dissociées par les lavages, d'où la variabilité extrême des résultats et la diversité des chiffres obtenus par d'autres opérateurs.

Harnack (3) a constaté que l'albumine ne forme, avec le sulfate de cuivre, que deux combinaisons d'albuminate cuivrique contenant respectivement 1,35 et 2,64 p. 100 de cuivre, et de l'analyse élémentaire desquelles il a déduit les deux formules :

$$C^{204}H^{320}Az^{52}O^{66}S^{2}.Cu$$

$$C^{204}H^{318}Az^{52}O^{66}S^{2}.Cu^{2}$$

Deux ans plus tard, Lœw (4) observait un fait analogue avec l'azotate d'argent et démontrait encore l'existence de deux combinaisons définies albumino-argentiques contenant 2,28 et 4,31 d'argent, alors que les proportions respectives d'argent, calculées d'après les formules de Harnack, eussent dû être 2,3 et 4,5 p. 100 ; les produits analysés par les deux observateurs qui précèdent sont donc bien des espèces chimiques définies, dont l'existence démontre que la formule de Lieberkühn en C^{72} doit être triplée.

Des combinaisons nouvelles ont été préparées par Chittenden et Whitehouse (1887) avec les sels de plomb, de fer, de zinc, d'uranium et de mercure.

Enfin, plus récemment, Harnack (5) ayant trouvé une moyenne de 1gr,81 p. 100 de soufre dans son albumine exempte de cendres, on conclut que si l'on adopte le poids moléculaire de 4.700 à 4.800 que lui et Lœw ont proposé pour l'ovalbumine, cette molécule contient trois atomes de soufre et peut être représentée par la formule $C^{210}H^{330}Az^{52}S^{3}O^{66} = 4730$, qui est, à peu de chose près, celle de Lieberkühn triplée, et correspond à la composition centésimale suivante :

$$C = 53,27 ; — H = 6,97 ; — Az = 15,40 ; — S = 2,03 \text{ et } O = 22,33.$$

(1) Schwarzenbach, *Bull. de la Soc. Ch.* (2), t. IV, p. 152.
(2) Fuchs, *Ann. d. Ch. u. Phys.*, t. 151, p. 372.
(3) Harnack, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. V, p. 198, 1881.
(4) Lœw, *Pflüger's Archiv*, t. 31, p. 293, 1883.
(5) Harnack, *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 40, 1890.

Propriétés de l'ovalbumine. — L'albumine d'œuf, desséchée dans le vide à 35 ou 40°, se présente sous forme de paillettes blanc jaunâtre, amorphes, translucides, cassantes, sans odeur et presque sans saveur, qui sont électrisées par le frottement ou la pulvérisation. Sa densité est de 1,2617 (Schmidt). Au contact de l'eau, elle s'humecte et se dissout lentement comme la gomme, sans se gonfler et en toutes proportions; la solution est limpide, incolore et mousse fortement par l'agitation. Elle dévie à gauche le plan de polarisation, et l'action varie suivant les réactions du milieu, ainsi que le démontrent les chiffres suivants:

POUVOIR ROTATOIRE DE L'ALBUMINE DU BLANC D'ŒUF POUR LA RAIE D

Albumine pure....................	$\alpha_{[D]}$	= — 35°,5	(Hoppe-Seyler)
—		= — 38°,08	(Haas)
—		= — 37°,5	(A. Gautier)
—		= — 37°,79	(Starke)
Solution chlorhydrique d'albumine.	$\alpha_{[D]}$	= — 37°,7	(Hoppe-Seyler)
— acétique —		= — 56° à — 71°	id.
— potassique —		= — 47°,7	id.

L'ovalbumine présente, dans le spectre ultra-violet, des bandes d'absorption particulières (Hartley, Soret) (1).

Osmose, dialyse. — L'ovalbumine est extrêmement peu diffusible; elle ne passe que très difficilement à travers la membrane du dialyseur. Une solution de deux grammes d'albumine dans 50 centimètres cubes d'eau ne perd, en onze jours de dialyse, que 0gr,052; Graham en conclut qu'elle est 1.000 fois moins osmatique que le sel marin et deux fois et demi moins que la gomme.

A. Gautier (2) a trouvé que 400 centimètres cubes d'une solution d'albumine à 2 p. 100 (soit 8 grammes d'albumine), soumise à la dialyse sans pression sur une surface de 1.920 centimètres carrés avec renouvellement lent et continu de l'eau extérieure (10 litres en quatre jours), n'avaient perdu que 0gr,05 d'albumine ou moins de 6 p. 100 du poids total de l'albumine.

La nature de la cloison du dialyseur et, pour les membranes organiques, le sens suivant lequel elles sont au contact du liquide albumineux, influencent manifestement la rapidité de la dialyse.

En outre, l'élévation de la température favorise à la fois la filtration du liquide albumineux et le passage d'une plus grande proportion d'albumine (Lœvy) (3).

On peut donc purifier une solution d'albumine et la débarrasser des sels solubles en la soumettant à une dialyse très active (Aronstein, 1874), c'est-à-dire en multipliant la surface de contact avec l'eau extérieure et renouvelant sans cesse cette dernière; et, pour empêcher le développement des microbes, il suffit d'ajouter au liquide albumineux une trace d'acide cyanhydrique, ainsi que l'a

(1) Hartley, *Chem. Soc.*, 1887, t. I, p. 58, et Soret, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XCVII, p. 642.
(2) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1892, p. 121.
(3) Lœvy, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IX, p. 537.

conseillé Gautier. Mais si l'on arrive, par ce procédé, à éliminer tous les sels solubles, l'albumine obtenue n'est, quand même, pas absolument pure et laisse par la calcination quelques millièmes de cendres composées de phosphates terreux et surtout de fer (0,052 à 0,16 par 100 grammes d'albumine sèche [Rosenberg]).

Si l'ovalbumine se différencie nettement des peptones par la différence dans le pouvoir dialytique spécifique, elle s'en distingue encore par une action sensiblement nulle sur l'ascension de l'eau dans les tubes capillaires (Bodlander et Traube).

Propriétés de l'ovalbumine longuement dialysée. — La solution d'albumine fortement dialysée présente des réactions particulières, et souvent contradictoires suivant les observateurs ; nous empruntons les données qui suivent et qui résument exactement l'état actuel de la question, à Rosenberg (1).

Si l'on soumet à la dialyse prolongée la solution d'ovalbumine (ou de sérine), avec son alcalinité naturelle ou bien après addition de 0,25 d'acide chlorhydrique pour 100, on observe des modifications de réactions qui peuvent être rattachées à trois phases successives :

1° Par suite de la dialyse des sels, plus rapide au début que celle des acides et des alcalis, le liquide n'est plus coagulé par la chaleur, au bout de dix à douze heures pour la solution acidulée, de quarante-huit heures pour la solution alcaline, et l'ébullition transforme en acidalbumine ou alcalialbumine l'albumine devenue extrêmement sensible à l'action de quantités même minimes d'acide et d'alcali, par suite de son appauvrissement en sels (Kieseritzky) (2); en effet, l'addition d'une trace de chlorure sodique au liquide dialysé le rend de nouveau coagulable par la chaleur ;

2° Après quelques jours de dialyse, la coagulabilité de la solution albumineuse reparaît et atteint son maximum au deuxième jour pour la solution acide, au cinquième ou au sixième pour la solution alcaline. Dans le premier cas, il reste encore assez d'acide pour coaguler l'albumine à chaud en l'absence des sels, et dans le second, il persiste encore une trace de sel suffisante pour favoriser la coagulation en l'absence d'alcali ;

3° Enfin la dialyse encore plus prolongée élimine les dernières traces d'acide et d'alcali et donne des solutions absolument neutres et devenues définitivement incoagulables par la chaleur, bien qu'elles ne contiennent ni alcali-, ni acide-albumine qui exigeraient, d'ailleurs, des quantités de réactifs très sensibles pour ne pas être non plus coagulées à chaud. Sous l'influence de l'ébullition, l'albumine ainsi dialysée devient opalescente, et d'autant plus qu'elle est plus riche en substance protéique.

Une solution à 7 p. 100 d'albumine dialysée prend à l'ébullition l'aspect du lait, et cependant elle ne contient aucune particule solide visible au microscope ou sépa

(1) Rosenberg, *Vergleichende Untersuchungen betreffend das Alcalialbuminat, Acidalbumin und Albumin*, Thèse Dorpat, 1883, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XIII, p. 19, 1883.

(2) Kieseritzky, *Die Gerinnung des Faserstoffes etc.*, Th. inaug., Dorpat, 1882, et *Jahr. f. Thierch.*, 1882, p. 6.

rable par le filtre ou la centrifugation. Et, de même que d'autres pseudo-solutions également opalescentes (glycogène, silice colloïdale), celle de l'ovalbumine polarise partiellement la lumière réfléchie, propriété qu'elle ne perd pas par addition d'un acide ou d'un alcali dilué, mais au contact de la soude concentrée ou de l'acide acétique fort à l'ébullition.

La solution opalescente d'ovalbumine, traitée avec précaution par l'acide carbonique, donne d'abord un coagulum qui se redissout ensuite dans un excès de gaz avec retour à l'opalescence. Sous un état de concentration suffisante, elle est transformée en une masse gélatiniforme et élastique par une trace de chlorure de sodium. Par évaporation dans le vide, elle laisse un résidu sec insoluble dans l'eau.

De ces résultats, on peut conclure que l'albumine complètement déminéralisée doit être réfractaire à l'action de la chaleur et ne plus donner aucun coagulum : mais, en pratique, la persistance presque indéfinie d'une trace de sel suffit pour donner au liquide cet aspect opalescent dû à un état de l'ovalbumine intermédiaire entre sa solution limpide et sa coagulation en flocons, état d'équilibre instable que rompt l'addition d'une trace de sel, à froid, en déterminant l'apparition immédiate des flocons caractéristiques.

L'alcool agit, au cours de la dialyse prolongée de l'ovalbumine, comme la chaleur, à cette seule différence près que son action coagulante persiste plus longtemps que celle de la chaleur.

Si l'on suît avec soin les modifications de réaction qu'éprouve la solution aqueuse d'ovalbumine naturelle ou neutralisée exactement au préalable, on s'aperçoit qu'elle devient nettement acide ; si l'on neutralise cette acidité au cours de la dialyse, elle se reproduit encore. L'albumine ainsi dialysée, outre qu'elle rougit le tournesol, coagule le lait et précipite l'émulsine. A. Gautier (1) a constaté que 100 parties d'albumine d'œuf naturelle et supposée sèche, après la dialyse, saturent 0gr,575 de soude et laissent, par la calcination, 0gr,296 à 0gr45, de cendres formées de carbonate, sulfate et phosphate de chaux avec trace de magnésie, dont on peut admettre que les éléments acides proviennent en majeure partie du carbone, du soufre et du phosphore (?) de l'albumine ; il en conclut que l'albumine de l'œuf est une véritable combinaison saline de soude et de chaux, ou mieux peut-être, de soude et de phosphate de chaux, tandis que l'albumine libre est un *acide* faible *bibasique.* La combinaison saline naturelle, diluée dans l'eau et soumise à la dialyse, se dissocie partiellement avec mise en liberté de soude qui est entraînée et d'albuminate acide de chaux auquel est dû la réaction du liquide ; l'albuminate-acide de chaux est à son tour décomposé par les acides avec mise en liberté d'*acide albuminique.* On voit combien les résultats et la théorie de A. Gautier s'écartent de ceux de Rosemberg.

L'ovalbumine subit encore de profondes modifications à la suite de son passage à travers un corps poreux, tel que la paroi d'un vase de pile stérilisé au préalable. De l'albumine d'œuf, étendue de trois volumes d'eau et ainsi filtrée avec intervention du vide, donne un liquide limpide un peu alcalin qui est devenu

(1) Gautier, *Chim. biolog.*, 1892, p. 123.

incoagulable par la chaleur, même après l'action d'un courant d'acide carbonique, et que l'acide azotique ne coagule plus qu'à chaud (A. Gautier).

Action de la chaleur. — Parfaitement desséchée à 40-45°, l'ovalbumine peut être portée à 100° et même au delà, sans perdre sa solubilité dans l'eau. La solution d'albumine se coagule sous l'influence de la chaleur et passe de la modification soluble à la forme insoluble à une température d'autant plus élevée que la solution est plus diluée et plus pauvre en sels solubles. Ainsi, l'ovalbumine en solution concentrée, commence à se coaguler vers 60°; les solutions étendues ne le sont qu'au-dessus de 72 à 73°, et, très étendue d'eau, elle ne commence plus à se troubler qu'à 90°; la dilution agit de la même façon que l'élimination des sels par la dialyse. La solution d'albumine assez diluée pour ne plus donner de précipité à 100°, est coagulée par l'addition d'une trace d'acide et même, comme l'a montré Grimaux (1), par un courant de gaz carbonique.

Suivant A. Gautier (2), l'ovalbumine est constituée par le mélange d'au moins deux albumines dans la proportion de 1 à 5, la première coagulable à 63°, la deuxième à 74°; Béchamp (3) admet la présence d'au moins trois albumines de pouvoirs rotatoires différents.

Corin et Bérard (4) ont pu distinguer, par la méthode des coagulations fractionnées, la présence, dans l'ovalbumine, de cinq variétés d'albumines coagulables respectivement à 57°,5 et 67° (*oviglobulines* α et β précipitables par le sulfate de magnésium, représentant 0,677 p. 100 d'ovalbumine totale, d'après Dillner), à 72°, 76° et 82° (*ovalbumines* α, β et γ, constituant la masse principale de l'albumen).

Mais existe-t-il réellement, dans le blanc d'œuf, des albumines différentes, ainsi qu'il résulterait des observations précédentes; cela ne semble pas démontré par l'expérience de Ramsden (5) qui, en maintenant pendant longtemps l'ovalbumine entière à une température inférieure au point de coagulation 57°,5 de la première variété de Corin et Bérard, obtient un abondant coagulum, lequel amène la précipitation complète de toute l'albumine dissoute, par fractions successives. D'autre part, Duclaux (6) prétend que la coagulation fractionnée par la chaleur ne constitue pas un moyen suffisant pour qu'on puisse certifier l'existence de diverses variétés d'albumine dans l'œuf; en effet, la température de coagulation est rendue très inconstante par la plus ou moins grande rapidité et la durée plus ou moins prolongée (voir précédemment Ramsden) de l'échauffement, aussi bien que par les plus minimes différences dans la nature et la quantité des corps étrangers en présence (voir Rosenberg). Ces influences si diverses peuvent être observées avec des composés minéraux : ainsi une solution de phosphate bicalcique dans l'acide chlorhydrique très dilué donne, par la chaleur,

(1) Grimaux, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XCVIII, p. 1336.
(2) A. Gautier, *Bull. de la Soc. chim.*, (2) t. XIV, p. 177, et t. XXII, p. 51.
(3) Béchamp, *Bull. de la Soc. chim.*, (2) t. XXI, p. 368.
(4) Corin et Bérard, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVIII, p. 13, 1888.
(5) Ramsden, *Journ. of. physiol.*, t. XIV, n°s 25 et 26, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 11, 1893.
(6) Duclaux, *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. VII, p. 641, 1894.

une série de précipités constitués par le sel calcique à divers états d'hydratation; en ajoutant ensuite un peu de potasse, on obtient encore une nouvelle série de précipités du même genre (Duclaux).

On sait, d'ailleurs, depuis longtemps, que la température de coagulation varie beaucoup avec la dilution de l'ovalbumine et avec la nature des sels composés minéraux en présence ; tandis que les acides (traces) et les sels neutres, surtout de calcium et de baryum, favorisent la coagulation, les alcalis la retardent ou l'empêchent, et les carbonates alcalins élèvent le point de coagulation.

Pendant la coagulation, l'ovalbumine éprouve des modifications chimiques que Gautier (1) a bien étudiées. Après la coagulation, on constate que l'alcalinité du liquide a augmenté, par suite d'une dissociation de la molécule d'albumine naturelle avec départ de soude ($0^{gr},1608$ NaHO p. 100 d'albumine sèche) et d'un peu de soufre ou d'un corps sulfuré (0,5 à 0,7 p. 100 d'albumine, d'après Schutzenberger), et que ce liquide donne un nouveau précipité par addition d'une quantité modérée d'acide.

Cette dissociation est favorisée par la dilution, mais surtout par la présence d'acides dilués, de l'acide carbonique et des sels de chaux qui neutralisent en partie le sel de soude mis en liberté en suite d'une double décomposition avec formation de deux sels neutres (2) ; aussi, l'addition de chlorure de calcium à l'albumine détermine-t-elle une diminution apparente de l'alcalinité après la coagulation. En même temps que l'albumine est coagulée, elle subit une modification moléculaire; deux molécules paraissent se souder l'une sur l'autre avec perte d'une ou plusieurs molécules d'eau, comme dans la formation des anhydrides (Grimaux).

L'acide albuminique que Gautier obtient par dialyse complète de l'ovalbumine, et qui ne contient plus que des traces de sels ($0^{gr},339$ de cendre p. 100), n'est plus coagulé que lentement et difficilement, mais encore nettement cependant à 100°, par suite probablement d'un phénomène de déshydratation comme précédemment. Si l'on concentre au bain-marie la solution acide de l'acide albuminique neutralisée au préalable par un alcali, la coagulation s'effectue encore, mais toujours très lentement, et donne un coagulum transparent.

Ovalbumine coagulée. — L'albumine coagulée constitue le blanc d'œuf cuit qu'on purifie par des lavages à l'eau, à l'alcool bouillant, puis à l'éther. C'est ou bien une poudre blanche, ou bien une masse jaunâtre, d'aspect corné, demi-transparente, qui se gonfle au contact de l'eau en devenant opaque. Insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, en général dans tous les dissolvants neutres, ainsi que dans les carbonates alcalins, elle se dissout lentement et partiellement dans l'eau bouillante en perdant une partie de son soufre ; difficilement attaquée par les solutions alcalines très diluées et par l'ammoniaque, elle est dissoute plus rapidement par la potasse ou la soude concentrée qui la transforment en albuminate alcalin. Insoluble, à froid, dans les acides minéraux dilués, elle s'y dis-

(1) A. Gautier, *Chim. biolog.*, 1892, p. 124.

(2) La soude mise en liberté, saturée par l'acide carbonique du liquide, donne du carbonate sodique, lequel, au contact du sulfate de chaux, par exemple, est transformé en carbonate de chaux et sulfate de soude neutres.

sout lentement à chaud, à l'état de syntonine ; elle se dissout plus rapidement, à chaud, dans l'acide chlorhydrique concentré qui la décompose. Elle se gonfle d'abord au contact de l'acide acétique, puis se dissout peu à peu ; la solution acétique est précipitée par les solutions concentrées des sels neutres.

Tata-albumine, tata-blanc. — Tarchanoff (1) désigne ainsi le produit coagulé à 95° environ et *vitreux* du blanc de l'œuf des oiseaux qui naissent nus et aveugles (moineaux, pinsons, hirondelles, pigeons, etc.). Ce blanc d'œuf, cuit dans l'eau bouillante, constitue une masse molle, élastique, transparente et souvent un peu fluorescente, rappelant l'albuminate alcalin de Lieberkühn ; il présente donc des caractères particuliers, déjà signalés autrefois par Fremy et Valenciennes (2), et devrait être distingué du blanc d'œuf des oiseaux qui naissent complètement développés (poule, oie, canard, dindon, etc.).

Le caillot de tata-albumine est soluble dans l'eau bouillante ; la solution se comporte comme une solution d'alcali-albumine et précipite par l'acide acétique à 1 p. 100. Son pouvoir rotatoire est un peu différent de celui de l'albumine (1° en moins). La température de coagulation du tata-blanc est notablement abaissée par quelques gouttes d'une solution saline neutre ou d'acide acétique dilué, ou par un courant d'acide carbonique, et le coagulum est alors blanc et opaque. Pendant l'incubation, il se transforme peu à peu en albumine, sous l'action lente du jaune.

Duclaux (3) a contesté, non pas les résultats, mais les conclusions de Tarchanoff et, attribuant les différences analytiques constatées entre l'ovalbumine et le tata-blanc, au point de vue de la coagulation, à la présence d'éléments salins, il ne tient pas comme démontré qu'on se trouve là en présence de deux albumines distinctes.

Action des acides sur l'ovalbumine. — Les acides agissent de deux façons sur l'albumine, soit en modifiant simplement la solubilité (réactions qualitatives), soit en formant avec elles des combinaisons bien définies.

1° *Réactions qualitatives.* — Les acides minéraux coagulent, en général, l'albumine, à l'exception des acides phosphorique, chlorique et arsénieux ; mais un excès redissout le précipité, sauf pour les acides azotique et métaphosphorique qui sont employés comme réactifs spéciaux de coagulation des matières albuminoïdes solubles.

Les solutions dans un excès d'acide ont un pouvoir rotatoire beaucoup plus élevé que celui de l'albumine, et sont précipitées par un excès d'eau ; le précipité, recueilli et exprimé, se redissout dans l'eau pure et présente les caractères spéciaux de la syntonine ou *acidalbumine.*

L'acide acétique et la plupart des acides organiques ne précipitent pas l'albumine étendue, à l'exception de l'acide trichloracétique ; cependant, l'albumine

(1) Tarchanoff, *Pflüger's Archiv*, t. XXXI, p. 368, t. XXXIII, p. 303, t. XXXIX, p. 485, 1883, 84-86.
(2) Fremy et Valenciennes, *Ann. de Ch. et de Phys.* (3), t. L, p. 138.
(3) Duclaux, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. VII, p. 641, 1894.

non coagulée est modifiée, toujours par suite de sa transformation en syntonine. L'acide acétique concentré transforme l'albumine concentrée en une masse gélatineuse qui se dissout à chaud (Magendie, Lieberkühn, et gonfle l'albumine sèche.

2° *Combinaisons définies des acides et de l'albumine.* — En faisant digérer de l'albumine sèche dans les acides minéraux concentrés, Lœw (1) a obtenu diverses combinaisons, telles que l'*acide albuminosulfonique* $C^{72}H^{111}(SO^3H)Az^{18}SO^{22}$, poudre blanche, inodore et insipide, soluble dans les alcalis étendus, insoluble dans les acides dilués; l'*acide hexanitroalbuminosulfonique* $C^{72}H^{105}(AzO^2)^6(SO^3H)Az^{18}SO^{22}$, poudre jaune, amère, insoluble dans l'eau, l'alcool et les acides faibles, soluble en rouge dans les alcalis dilués, que les réducteurs transforment en acide *hexaminéalbuminosulfonique* $C^{72}H^{105}(AzH^2)^6(SO^3H)Az^{18}SO^{22}$, poudre jaune brunâtre, soluble dans les alcalis étendus.

St. Johnson (2) a obtenu les combinaisons pour la plupart *gélatineuses* de l'albumine avec divers acides, en plaçant l'albumine dans un dialyseur en parchemin végétal flottant à la surface de l'acide ; il a ainsi préparé les composés Alb. $2AzO^3H$, — Alb. 2HCl, — Alb. SO^4H^2, — Alb. $(PhO^4H^3)^2/^3$, — Alb. $C^2H^4O^2$, etc., tous solubles dans l'eau et précipités par les acides sulfurique, chlorhydrique, azotique, métaphosphorique, picrique.

Il est démontré aujourd'hui que ces gelées, que l'on peut encore préparer en faisant passer de l'air chargé de vapeurs acides à travers la solution d'albumine, sont constituées par des acidalbumines, et que Johnson a compté, comme combiné à l'albumine, l'acide nécessaire pour maintenir l'acidalbumine en solution (Rollet) (3). Or, cette quantité d'acide varie avec la concentration des solutions dans des limites très considérables, par exemple de 1,044 à 0,078 d'acide chlorhydrique pour deux solutions d'acidalbumine contenant 4,087 et 0,4087 d'albumine p. 100; il n'y a donc aucune proportionnalité entre les quantités correspondantes d'acidalbumine et d'acide nécessaires à son maintien en dissolution, et, par suite, aucune combinaison définie (Rosenberg) (4).

Action des bases sur l'ovalbumine. — La potasse concentrée et sans excès, ajoutée à une solution concentrée d'ovalbumine, la transforme, en quelques instants, en une masse gélatineuse, transparente, à laquelle l'eau froide enlève l'excès d'alcali, et qui se dissout dans l'eau et l'alcool bouillant; c'est l'*albuminate alcalin de Lieberkühn* $K^2O.C^{72}H^{112}Az^{18}SO^{22}$; en même temps, il se dégage de l'ammoniaque, et il se forme un peu de sulfure alcalin. En réalité, le produit de la réaction contient non pas l'albumine primitive combinée à la potasse, comme le croyait Lieberkühn, mais cette albumine transformée en *alcali-albumine*, identique non pas à la protéine de Mulder, mais à celle de Hoppe-Seyler et Soyka, et à l'albuminose de Wurtz, et sa combinaison avec l'alcali porte le nom d'alcali-albuminate de potassium (Hoppe-Seyler). Des gelées analogues peuvent

(1) Lœw, *Journ. f. prakt. Ch.* (2), t. III, p. 180, 1870.
(2) Still. Johnson, *Journ. of the chem. Soc.* (2), t. XII, p. 3, 1881.
(3) Rollet, *Jahr. f. Thierch.*, t. XI, p. 3, 1881.
(4) Rosenberg, *Jahr. f. Thierch.*, t. XIII, p. 19, 1883.

être obtenues avec la soude, l'eau de baryte, le lait de chaux, soit par mélange direct (Fokker) (1), soit en laissant diffuser l'alcali vers l'albumine à travers la membrane d'un dialyseur (Michaïloff et Chlopin) (2).

La solution d'ovalbumine, traitée par les alcalis dilués (1 à 2 p. 1000), se transforme encore lentement à froid, plus rapidement à chaud, en alcali-albumine; le liquide n'est plus coagulé que partiellement et au-dessus de 100°, par la chaleur, et précipite par l'acide acétique; le précipité, lavé à l'eau, ne se redissout que très difficilement dans un excès d'acide, très rapidement dans les alcalis caustiques, moins vite dans les carbonates et phosphates alcalins. Dans ce cas, l'albumine perd encore une partie de son soufre sous l'influence de l'alcali.

Action des sels. — On doit distinguer, dans l'action des sels minéraux sur les solutions d'ovalbumine, celle des sels alcalins ou terreux, d'une part, de l'autre, celle des sels métalliques.

D'une façon générale, la présence des sels neutres non métalliques, en faible proportion, abaisse la température de coagulation de l'ovalbumine (de la sérine, de la vitelline), l'élève, au contraire, quand ils sont ajoutés en quantité plus forte. On observe qu'en présence d'une solution saline concentrée, par exemple de sulfate de magnésium, l'albumine est coagulée à basse température si on ajoute encore au liquide un second sel qui, par lui-même, élève cependant la température de coagulation; d'où cette curieuse conclusion qu'un sel neutre, qui élève notablement le point de coagulation de l'albumine, produit l'effet opposé si la solution albumineuse est déjà saturée d'un autre sel (Haycraft et Duggan) (3).

Deux sels neutres alcalins, seuls, déterminent la précipitation de l'albumine, quand on sature la solution à froid; ce sont le sulfate d'ammonium et l'acétate de potassium qui agissent ainsi à cause de leur extrême solubilité. L'action du sulfate d'ammonium, indiquée depuis longtemps par Méhu, a été étudiée plus attentivement par Kauder et Levith; Kauder (4) utilise l'action nulle sur l'ovalbumine du sulfate ammonique ajouté dans la proportion de 260 p. 1000 au blanc d'œuf, pour en précipiter et en séparer les globulines. Levith (5) a constaté que l'ovalbumine ne commence à être précipitée par le sulfate ammonique qu'à la dose de 336 grammes p. 1000, et que la précipitation est complète avec 472 p. 1000; de même, l'acétate de potassium ne précipite que les globulines entre 175 et 352 p. 1000, et ne commence à agir sur l'ovalbumine qu'à la dose de 646 grammes, pour donner son maximum d'effet à 822 p. 1000.

Des sels neutres alcalins et terreux qui n'agissent pas par eux-mêmes sur l'albumine, ceux-là seuls en déterminent la précipitation en présence de l'acide acétique en léger excès, de l'acide lactique ou de l'acide phosphorique, c'est-à-dire d'un acide non coagulant, qui renferment, comme élément électro-négatif, un

(1) Fokker, *Pflüger's Archiv*, t. VII, p. 274.
(2) Michaïloff et Chlopin, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 6, 1886.
(3) Haycraft et Duggan, *Centralbl. f. physiol.*, 1889, n° 19, p. 473.
(4) Kauder, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 119.
(5) Levith, *Arch. f. exper. Pathol.*, t. XXIV, p. 1, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XVII, p. 126, 1887.

acide coagulant : agissent ainsi les chlorures, sulfates, azotates, métaphosphates, bichromates, ferrocyanures, platinocyanures, etc.

L'ovalbumine est précipitée par la plupart des sels métalliques, de plomb, de cuivre, d'argent, de mercure, de fer, de zinc, d'aluminium, etc. Le précipité est, en général, complexe et varie de composition d'un sel à un autre. Le précipité bleu formé par le sulfate de cuivre contient à la fois la combinaison de l'albumine avec le cuivre (albuminate métallique) et une autre de l'acide sulfurique libéré et combiné avec une partie de l'albumine ; cette dernière peut être enlevée par des lavages prolongés à l'eau. L'albuminate cuivrique se dissout aussi bien dans un excès d'albumine que de sel cuprique ; avec la potasse, il donne une liqueur d'un beau bleu.

Des sels de plomb, l'acétate neutre précipite faiblement l'albumine, tandis que le sel basique donne un précipité abondant. Le sublimé corrosif donne, avec l'albumine, un précipité blanc, abondant, lourd, soluble assez difficilement dans un excès de sublimé ou d'albumine.

Le chlorure et l'acétate ferriques donnent un précipité brun volumineux, soluble dans un excès d'albumine et de sel ferrique. A la température de l'ébullition, une solution d'albumine additionnée d'un peu d'acétate ferrique est complètement précipitée, l'albumine restant englobée dans le sous-acétate ferrique produit en même temps.

La solution d'ovalbumine, abandonnée pendant deux ou trois jours au contact du permanganate de potassium, donne un liquide incolore dont l'acide chlorhydrique précipite un composé blanc, insoluble dans l'eau et les acides, soluble dans les alcalis; ce nouveau corps est l'ACIDE OXYPROTÉINE-SULFONIQUE dont l'existence avait été entrevue par Béchamp, Lœw, Tappeiner, et qui a été isolé par Brücke et étudié par Maly (1). Cet acide, azoté et sulfuré, est le premier produit d'oxydation sans dédoublement de l'ovalbumine soluble ou coagulée, et peut être préparé également en partant de la sérum-albumine, de la fibrine, de la caséine, mais non plus des hémialbumoses et des peptones.

Les solutions de cet acide dans le moins possible d'alcali sont acides au tournesol, lévogyres ($\alpha_{[D]} = -75°,8$), et précipitent par le tannin, les sels de mercure, le réactif de Nessler, l'acide taurocholique ; elles donnent la réaction du biuret et sont transformées, par la pepsine neutre ou chlorhydrique à 40°, en un acide énergique, très soluble, incristallisable, qui donne encore la réaction du biuret.

Suivant Maly, le groupement sulfuré (HS) que l'albumine cède sous forme de sulfure aux solutions alcalines et chaudes d'oxyde de plomb, est transformé par oxydation, dans l'acide oxyprotéinesulfonique, en un groupement sulfonique SO^3M, le quatrième atome des deux molécules d'oxygène se trouvant fixé en un point autre de la molécule.

L'oxydation prolongée pendant trois ou quatre semaines de l'albumine par le permanganate en milieu alcalin, donne naissance à l'ACIDE PEROXYPROTÉIQUE qui renferme moitié seulement du soufre de l'albumine et de l'acide oxyprotéinesulfonique ; voici, d'ailleurs, la composition centésimale des deux corps :

(1) Maly, *Bull. de la Soc. chim.*, t. 45, p. 367 ; t. L. p. 438 ; (3) t. III, p. 234.

	C	H	Az	S	O
Acide oxyprotéinesulfonique...	51,21	6,89	14,59	1,77	25,54
Acide peroxyprotéique.........	46,22	6,43	12,30	0,96	34,09

Action des corps organiques sur l'ovalbumine. — 1° *Alcool, éther.* — L'alcool, ajouté à la solution aqueuse de blanc d'œuf simplement filtré, précipite l'albumine qui se redissout ensuite dans l'eau d'autant moins difficilement que le mélange alcoolique est plus faible en alcool et que le contact de ce dernier est moins prolongé. Un excès d'alcool (quatre à cinq volumes pour un d'albumine) donne un coagulum albumineux qui ne se redissout pas dans l'eau.

L'albumine purifiée par une forte dialyse n'est plus précipitée par l'alcool qui provoque simplement une opalescence du liquide, mais donne un précipité dès qu'on restitue au liquide les petites quantités de sels qu'il a perdues par la dialyse.

L'ovalbumine naturelle, agitée avec de l'éther, est peu à peu précipitée en flocons.

2° *Chloral.* — L'ovalbumine forme, avec le chloral, une combinaison moléculaire insoluble de la forme $C^{72}H^{112}Az^{18}SO^{22} + 2(C^2Cl^3OH.H^2O) - H^2O$ (Byasson) (1); à la température de 40°, la solution aqueuse de chloral est décomposée par l'albumine avec production de chloroforme (Personne) (2).

3° *Phénols.* — L'albumine est, en général, coagulée par les corps à fonction phénolique, parmi lesquels l'acide phénique et l'acide picrique se recommandent comme agents de précipitation; le précipité est insoluble dans un excès de réactif. Le tannin coagule également l'albumine; il en est de même de l'aniline.

Caractères distinctifs de l'ovalbumine et de la sérumalbumine. — Les deux albumines diffèrent par leur pouvoir rotatoire — 38,5 et — 57°; — par l'action de l'alcool dont un excès rend l'ovalbumine seule insoluble dans l'eau, — de l'éther qui précipite en partie l'ovalbumine seule, — de l'acide carbonique qui décompose l'ovalbuminate de plomb en remettant l'albumine en liberté et n'agit pas sur le sérum-albuminate correspondant.

Le réactif suivant précipite l'ovalbumine, même très diluée, et n'agit pas sur la sérine : Mélange de 240 centimètres cubes de soude de D = 0,7 à l'aéromètre de Pixii, 50 centimètres cubes de solution de sulfate de cuivre à 3 p. 100 et 700 centimètres cubes d'acide acétique glacial. On mélange 10 centimètres cubes du réactif et 2 centimètres cubes du liquide albumineux (Gauthier) (3).

(1) Byasson, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXVIII, p. 649.
(2) Personne, *C. R. Acad. des Sc.*, t. LXXIII, p. 129.
(3) Gauthier, *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 31, 1885.

VITELLINE

La vitelline est une globuline qui constitue la matière albuminoïde principale du jaune de l'œuf des oiseaux et des poissons cartilagineux, dans lequel elle se trouve associée à la lécithine et à la nucleine ; elle se rapproche beaucoup de la globuline qui existe dans le cristallin, également associée à la lécithine. Extraite pour la première fois par Denis (1) qui en fit une étude déjà sérieuse, elle a fait l'objet des recherches de Hoppe-Seyler.

Préparation. — La matière du jaune d'œuf frais est épuisée à diverses reprises par l'éther aqueux, tout le temps que l'éther, qui dissout la matière grasse, se colore en jaune. Il reste une masse blanchâtre, molle, floconneuse qu'on fait digérer dans une solution de chlorure de sodium à 6 p. 100 qui ne dissout pas la nucléo-albumine (Hoppe-Seyler, Miescher), mais s'empare de la vitelline qu'on précipite de sa solution salée par un grand excès d'eau (Denis, Weyl) (2). On peut aussi la précipiter par quelques gouttes d'acide acétique, ou par la coagulation à 75°, mais non par la saturation à l'aide du chlorure de sodium.

On peut encore partir du caviar frais qu'on triture avec du chlorure de sodium au dixième ; la filtration donne un liquide d'abord trouble, puis limpide, qui précipite abondamment par l'eau pure.

Propriétés. — La vitelline humide est une substance blanche, floconneuse, insoluble dans l'eau, l'éther, l'alcool qui la déshydrate et la coagule ; elle est dissoute par les solutions salines, par le chlorure de sodium à 6-10 p. 100, d'où un excès de chlorure sodique solide ne la précipite pas (caractère distinctif de la myosine).

La solution saline est précipitée par un grand excès d'eau, par l'alcool, par la chaleur à 70-74° (Denis) ; lorsqu'on la chauffe brusquement, la coagulation ne commence qu'à 80° ; elle est également précipitée par les acides chlorhydrique et acétique très dilués, mais se redissout dans un léger excès de réactif (2 p. 1000).

La solution acide de vitelline se dédouble assez rapidement en *lécithine* et *albumine* qui se transforme ensuite en acide-albumine, si l'acide est minéral.

La vitelline se dissout facilement et sans altération dans les solutions alcalines très diluées ; au contact des alcalis plus concentrés, elle se transforme rapidement en alcali-albumine.

Constitution de la vitelline. — La vitelline du jaune d'œuf d'oiseaux, aussi bien que celle qui provient du caviar, cède à l'alcool chauffé à 40° de la lécithine

(1) Denis, *Etudes sur les substances albuminoïdes*, Paris, 1859, et *Mémoires sur le sang*, p. 185.
(2) Weyl, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. I, p. 72, 1877.

en notable proportion ; d'autre part, sous l'influence de l'eau chaude, elle se dédouble en un mélange de lécithine (25 p. 100) et d'une matière albuminoïde qui n'est autre que la prétendue vitelline de Dumas et Cahours (1), substance qu'ils ont obtenue par l'épuisement du jaune d'œuf cru ou cuit au moyen de l'alcool, laquelle est exempte de phosphore, contient C = 51,5, Az = 15 et S = 0,75 p. 100, et ne se dissout plus dans le chlorure de sodium au dixième. Ces faits ont conduit Hoppe-Seyler (2) à envisager la vitelline comme une combinaison complexe de lécithine et d'une matière albuminoïde ; c'est la *lécith-albumine* de Liebermann (voir : Tissu rénal.

D'autre part, la digestion des solutions salines de vitelline laisse, comme résidu insoluble, de la nucleine ; il est donc possible que, à côté de la combinaison de lécithine et d'albumine, elle contienne encore de la nucléoalbumine (A. Gautier (3), Salkowski).

On peut, d'ailleurs, séparer la lécith-albumine de la nucléo-albumine en utilisant l'observation, faite par Halliburton (4), que la solution du mélange des deux dans le chlorure de sodium concentré (10 p. 100), traitée par grand excès d'eau, les abandonne toutes deux, la nucléo-albumine surnageant, tandis que la globuline gagne le fond du vase.

Nucleine hématogène du vitellus. — Lorsqu'on fait digérer le résidu de l'épuisement du jaune d'œuf cru par l'éther avec un suc gastrique peu acide (1 p. 1000 de HCl), on obtient, comme résidu insoluble dans les acides dilués mais soluble dans les alcalis, une nucleine qui renferme tout le fer du vitellus et contient, p. 100 :

C = 42,11 ; H = 6,08 ; Az = 14,73 ; S = 0,55 ; Ph = 5,19 ; Fe = 0,29 ; O = 31, 05.

Cette nucleine, que son inventeur, Bunge (5), qualifie d'*hématogène*, contient le fer sous une forme organique telle qu'il n'est pas décelé par les réactifs habituels des sels ferreux ou ferriques, et que l'acide chlorhydrique aqueux ne l'enlève que très lentement, d'autant plus vite qu'il est plus concentré. Pour y déceler l'existence du fer, il suffit de dissoudre la nucleine dans l'ammoniaque, ajouter un peu de cyanure jaune, puis de l'acide chlorhydrique en excès ; il se sépare un précipité blanc qui se colore peu à peu en bleu, d'autant plus vite encore que l'excès d'acide est plus grand et qu'il est plus concentré.

Bunge fait dériver l'hémoglobine du jeune poulet de cette nucleine hématogène ; si l'on suppose le phosphore séparé de la molécule d'hématogène à l'état d'acide phosphorique, on obtient un résidu ayant la même richesse en fer que l'hémoglobine du sang de poulet : 0,34 p. 100 d'après Jaquet (1).

(1) Dumas et Cahours, *Ann. de ch. et de phys.* (3), t. VI, p. 422.
(2) Hoppe-Seyler, *Medic. chem. Untersuch.*, t. I, p. 215.
(3) A. Gautier, *Ch. biolog.*, t. III, p. 139.
(4) Halliburton, *Journ. of. Physiol.*, t. XIII, nos 11 et 13, *Jarh. f. Thierch.*, 1892, p. 26.
(5) Bunge, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 49, et *Ch. biolog.*, trad. franç., 1891, p. 93.

PIGMENTS DU JAUNE D'ŒUF, LUTÉINES

Suivant Thudichum (1) la *lutéine* est la matière colorante du jaune d'œuf de poule aussi bien que du corps jaune des ovaires de la vache ; elle serait, d'ailleurs, très répandue non seulement dans l'économie animale (tissu adipeux, sérum sanguin, sérosités, capsules surrénales, etc.), mais existerait également dans le règne végétal (maïs, carotte, pollen); les divers pigments dont il s'agit n'ont pas été isolés à l'état de pureté, et la similitude plus ou moins grande de leurs spectres d'absorption est loin d'en démontrer l'identité, malgré un certain nombre de caractères chimiques communs.

Caractères communs des lutéines. — Insolubles dans l'eau, les acides et les alcalis, elles sont solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, les huiles grasses, avec coloration jaune d'or de la solution alcoolico-éthérée, rouge de la solution dans le sulfure de carbone ; ces colorations disparaissent à la lumière solaire. Les solutions absorbent les radiations dans les deux extrémités du spectre, surtout vers le bleu et l'indigo; suffisamment diluées, elles donnent deux bandes d'absorption, l'une vers F, l'autre entre F et G.

La solution chloroformique, agitée avec une solution alcaline faible, ne lui cède pas le pigment (distinction de la bilirubine); elle est colorée en bleu, puis en jaune fugace par l'acide azotique, en vert ou bleu par les autres acides forts.

Lutéine des corps jaunes de l'ovaire. — Les corps jaunes de l'ovaire de la vache sont broyés avec du verre pilé et épuisés par le chloroforme, qu'on laisse au contact pendant plusieurs jours; la solution jaune, filtrée, donne, par l'évaporation, une matière grasse, jaune rougeâtre, dans laquelle il se forme bientôt des cristaux en même temps que l'ensemble de la matière se décolore sensiblement (Kolm) (2).

Ces cristaux microscopiques, en lames triangulaires avec une arête convexe, sont rouges par transparence, verts par réflexion ; on les purifie en les lavant à l'alcool absolu qui enlève des graisses et de la cholestérine. Kolm a prétendu, après Holm et Stædeler, que son produit était identique à l'hématoïdine de Robin et Verdeil; mais elle s'en distingue par son insolubilité dans l'ammoniaque.

D'après Thudichum, cette lutéine, de même que celle du jaune d'œuf, montre trois bandes d'absorption dans le bleu, dans l'indigo et dans le violet du spectre, alors que d'autres observateurs n'en ont trouvé que deux, l'une couvrant la raie F, l'autre occupant le milieu entre F et G.

(1) Jaquet, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XIV, p. 289, 1890.
(2) Thudichum, *Bull. de la Soc. chim.*, t. VIII, p. 488.
(3) Kolm, *Bull. de la Soc. chim.*, t. VIII, p. 60, 1867.

Lutéine du jaune d'œuf. — Maly (1) a extrait, du jaune d'œuf de l'araignée de mer, deux matières colorantes : la *vitellolutéine* et la *vitellorubine;* ces pigments, solubles dans l'alcool, mais surtout dans l'éther, le chloroforme, la benzine, le pétrole, sont cependant extraits en partie par l'eau froide de la poudre jaune rougeâtre que forment les œufs desséchés; la solution rouge brunâtre cède le pigment à l'éther et au chloroforme qui laissent, par évaporation, un extrait rouge foncé. Ces deux substances ont la plupart de leurs caractères communs : coloration bleue par l'acide nitrique, verte par l'acide sulfurique, violette par l'acide chlorhydrique ; décoloration des solutions par les radiations solaires, l'eau de chlore, l'acide sulfureux.

La *vitellolutéine* est jaune clair; elle ne se combine pas à la baryte ; ses solutions sont d'un jaune franc, et son spectre d'absorption montre les deux bandes communes aux lutéines.

La *vitellorubine* est rouge brunâtre; elle se combine à la baryte, ce qui permet de la séparer de la précédente; ses solutions sont roses ou rouges et possèdent un spectre d'absorption avec une seule bande, large, en F.

Ces deux pigments ne contiennent ni fer, ni azote.

Maly conclut, de son travail, que la matière colorante des œufs des poissons osseux concorde, par ses propriétés, avec celle des œufs d'oiseaux (Stœdeler) et de la rétine (Capranica), est identique avec la lutéine des vertébrés trop difficile à obtenir en grande quantité, diffère complètement des pigments biliaires, et n'a aucun rapport avec la matière colorante du sang.

Rôle physiologique des divers éléments de l'œuf d'oiseaux

Par la nature et la proportion des divers principes qui le constituent, l'œuf fournit à l'être nouveau en voie de formation dans son intérieur tous les matériaux nécessaires à son développement. Nous y avons trouvé, en effet, des matières albuminoïdes en grande quantité, des phosphates et des chlorures alcalins et du fer organique (nucleine) pour la formation des tissus musculaire, conjonctif et du sang, — de la lécithine, de la cholestérine, destinées au tissu nerveux, — du phosphate de chaux et du fluor pour le système osseux, — de la silice pour les plumes. L'œuf contient donc tous les éléments indispensables à la formation des divers tissus de l'organisme, à l'exception peut-être de la cérébrine.

Il serait intéressant, dans ces conditions, de connaître les modifications suc-

(1) Maly, *Monatsh. f. Ch.*, t. II, p. 351, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XI, p. 126, 1881.

Raphaël Dubois a étudié récemment l'huile extraite à froid, par le mélange d'alcool et d'éther, des œufs frais du criquet d'Algérie (*acridium peregrinum*) qui en contiennent 4 à 5 p. 100, et constaté que, à part son odeur pénétrante particulière, elle ressemble beaucoup à celle du jaune de l'œuf de poule ; elle est colorée en rouge brun, puis en noir par l'acide sulfurique concentré, en chair par l'acide nitrique froid, en rouge brun, puis noir par le même réactif à chaud, en rouge par l'iodure de potassium iodé, et facilement saponifiée par la soude ; d'après Malbot, elle contient non pas du soufre, mais 1,92 p. 100 d'anhydride phosphorique (lécithine). Cette huile disparait, comburée pendant le développement de l'œuf avec un fort dégagement de chaleur (*C. R. Acad. des Sciences*, t. LXVI, p. 1393, 1894).

cessives qu'éprouve l'œuf aux diverses étapes qui se succèdent, pendant la période d'incubation, pour arriver à la formation du poussin ; ces transformations ont fait l'objet de nombreux travaux, mais encore bien insuffisants et bien incomplets, ce que les nombreuses difficultés que rencontre ce genre de recherches expliquent parfaitement.

Variations de composition par la conservation. — L'œuf de poule non fécondé perd lentement, mais constamment, de son poids par l'évaporation à travers la coquille ; cette perte d'eau est ralentie par l'obstruction des pores de la coquille au moyen soit de l'eau de chaux, soit mieux encore d'une couche imperméable de cire. En même temps que l'eau, l'œuf non incubé abandonne de l'acide carbonique et absorbe de l'oxygène.

En général, le contenu de l'œuf est aseptique et peut se garder jusqu'à dessiccation complète, tout le temps que l'intégrité de l'enveloppe calcaire est assurée ; les œufs gâtés à l'intérieur et devenus le siège d'une fermentation putride latente doivent cette altération à la contamination bactérienne de l'albumen (Gayon) (1) pendant sa formation dans l'oviducte (Pasteur).

Variations de composition pendant l'incubation. — Soumis à l'incubation, l'œuf exhale simultanément de la vapeur d'eau, de l'azote et de l'acide carbonique, en même temps qu'il absorbe de l'oxygène ; il respire donc. Il perd aussi de son poids ; et, tandis que Prout prétend que cette perte est huit fois plus considérable pendant l'incubation que celle qu'éprouvent les œufs non fécondés, Prévost et Dumas ont observé que la perte est sensiblement la même pour des œufs de même âge incubés ou non.

Cette perte de poids est inférieure à la somme des quantités d'eau, d'azote et du carbone de l'acide carbonique exhalés ; l'eau y entre pour les onze douzièmes.

L'œuf couvé absorbe une quantité d'oxygène beaucoup plus considérable que celle qui est rejetée à l'état de gaz carbonique ; ces deux quantités sont dans le rapport de 100 à 54,9 du neuvième au douzième jour, de 100 à 81 du seizième au dix-neuvième. D'après Baudrimont et Saint-Ange, il y a donc dans l'œuf, simultanément, utilisation d'une partie de l'oxygène pour des combustions complètes dont la valeur absolue augmente à mesure que l'œuf se développe, et fixation d'une autre partie qui va, au contraire, en décroissant. En même temps, on observe un dégagement manifeste de chaleur résultant de ces combustions (Valenciennes).

Au début de l'incubation, le vitellus se fonce, puis l'œuf subit des modifications profondes, mais encore mal connues dans sa composition. Il perd de son poids 5 p. 100 en huit jours ; le blanc est transformé de telle façon que, par l'ébullition, il prend l'aspect du lait caillé ; le coagulum grumeleux est coloré par une huile jaune qui paraît provenir du jaune encore intact. En quinze jours, l'œuf a perdu 13 p. 100 de son poids (Prout). Ultérieurement, le blanc disparaît peu à peu, à mesure que se développe l'embryon, et le jaune perd des phosphates ; à

(1) Gayon, *Recherches sur les altérations spontanées des œufs*, Paris, 1875.

la fin de la troisième semaine, l'œuf est diminué de 16 à 20 p. 100, et quand la couvaison est presque terminée, le blanc ne laisse plus qu'un résidu terreux contenu dans des membranes sèches, et le jaune, extrêmement réduit, se trouve engagé dans la cavité abdominale de l'embryon.

De plus récentes recherches faites par Liebermann (1) sur les modifications que subit le contenu de l'œuf couvé jusqu'à l'éclosion, il résulte que l'embryon s'enrichit incessamment en sels minéraux, graisses et matières albuminoïdes, aux dépens des éléments de l'œuf qui varient en sens inverse. L'œuf perd, en somme, du commencement à la fin de la couvaison, un tiers de son eau, et en éléments simples dosés sur la matière sèche, moitié de son carbone, un quart de son azote, un quart d'oxygène + soufre; la perte en azote est intéressante à signaler. Au quatorzième jour de la vie embryonnaire apparaît, chez l'embryon, une substance muqueuse qui n'est cependant pas un glucoside; au sixième jour on trouve une minime quantité d'une substance mucinique qui disparaît ensuite. La proportion d'hémoglobine croît constamment et, par rapport au poids total de l'embryon, monte de 1/728 au onzième jour, à 1/527 au quatorzième, 1/421 au vingt et unième, pour atteindre 1/211 chez un poussin de huit jours.

Tandis que Baudrimont et Martin Saint-Ange, Proust et Morin ont constaté une diminution de la matière grasse, Burdach soutient qu'elle augmente aux dépens des albuminoïdes.

Les chlorures alcalins diminuent pendant l'incubation, tandis que les sels terreux augmentent, ces derniers constitués surtout de phosphates de chaux et de magnésie qui servent à la formation des os et proviennent, pour l'acide phosphorique, du jaune et, pour les terres, de la coque (Prout).

Les principes alcalins du sang paraissent provenir du blanc dont les cendres, très alcalines, contiennent plus d'alcalis que celles du sang et du lait.

Le développement embryonnaire de l'œuf, pendant l'incubation, est favorisé au début par l'obscurité; plus tard, la lumière devient utile, et la lumière blanche paraît plus active que les rayons colorés pris isolément (Féré) (2); l'auteur a également étudié l'influence, sur l'incubation de l'œuf, d'agents divers tels que éthérisation, vapeurs d'alcool, injections de sels, de glucose, de glycérine; vapeurs de chloroforme, essence de térébenthine et autres, fumée de tabac, etc.

Variations de composition de l'œuf dans la série animale. — Nous avons fait en détail l'étude de l'œuf des oiseaux et mentionné la différence que Fremy, Valenciennes et Tarchanoff ont cru constater entre l'albumen des œufs d'oiseaux qui naissent nus et aveugles et celui de ceux qui sortent de la coquille complètement développés (p.).

Il ne nous reste qu'à indiquer les faits particuliers relatifs aux œufs des poissons, des crustacés et de quelques reptiles ou animaux écailleux.

Les œufs des poissons osseux se rapprochent beaucoup de ceux des mammifères, par leur constitution; Valenciennes et Fremy ont trouvé, dans le jaune des

(1) Liebermann, *Pflüger's Archiv*, t. XLIII, p. 71, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XVIII, p. 234, 1888.
(2) Ch. Féré, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLV et XLVI, *passim*, 1894.

œufs de poissons et d'autres animaux, des matières albuminoïdes spéciales (*paravitelline* de Gobley) visibles au microscope sous la forme de cristaux biréfringents, de formes et de propriétés diverses suivant l'espèce et l'âge des animaux (Radlofer). Ce sont :

1° L'*ichthine*, lamelles incolores et transparentes de 6 à 8 μ, de formes variables, trouvées dans les grains feuilletés du vitellus de l'œuf des poissons cartilagineux (raie, torpille) et de la grenouille verte ;

2° L'*ichthidine*, tables aplaties, transparentes et rectangulaires, contenues dans les grains vitellins des œufs non fécondés des poissons osseux ;

3° L'*ichthuline*, analogue à la précédente, dans les œufs des poissons et principalement de saumon ;

4° L'*émydine*, cristaux agglomérés en masses granulées sphériques que l'on trouve dans les œufs de tortue.

Le blanc d'œuf de certains poissons cartilagineux (raie, torpille, requin) ne contient que des traces d'albumine, dont la proportion est encore extrêmement faible dans les œufs de tortue qui ont peu de blanc (Valenciennes et Fremy).

Les œufs de carpe présentent la plus grande analogie avec ceux de la poule ; le jaune contient d'abord de l'ichthidine, puis de l'ichthuline solides; et en leur complet développement, ces matières ont disparu pour faire place à une albumine soluble tenant une huile phosphorée en suspension. Voici, d'ailleurs, l'analyse des œufs de la carpe, due à Gobley :

COMPOSITION DES ŒUFS DE CARPE (GOBLEY)

Eau	64,08	p. 100 parties
Paravitelline	14,06	—
Oléine et margarine	2,57	—
Cholestérine	0,27	—
Lécithine	3,05	—
Cérébrine	0,21	—
Matières extractives	0,39	—
Sels	0,84	—
Membranes et enveloppes	14,53	—

Les œufs de tortue, outre qu'ils contiennent peu de blanc, renferment, dans le jaune, beaucoup d'albumine soluble, de l'émydine et une huile phosphorée.

Les œufs de lézard, ceux de la vipère se rapprochent beaucoup des œufs d'oiseaux.

Les œufs de homard et d'écrevisse contiennent la même matière colorante que leur carapace, puisqu'ils se colorent en rouge, comme elle, sous l'influence de l'eau bouillante.

On a vu que Maly a retiré, des œufs de l'araignée de mer, deux pigments qui paraissent analogues à ceux du jaune d'œuf de poule.

SÉCRÉTION LACTÉE, LE LAIT

Le lait, destiné à la nourriture exclusive du nouveau-né pendant les premiers temps de la vie, est un aliment complet dont les principes immédiats sont fabriqués de toutes pièces dans les glandes mammaires par un procédé physiologique bien différent de celui qui donne naissance aux sécrétions par simple transsudation.

GLANDES MAMMAIRES PENDANT LA LACTATION

Les glandes mammaires sont des glandes en grappe, dont les culs-de-sac sont tapissés par des cellules polygonales qui subissent des modifications caractéristiques, dès que s'établit la période de lactation, un peu avant, puis quelques mois après la parturition.

Au début et pendant les premiers jours, quelques-unes des cellules polygonales à contenu granuleux et à noyau, qui sont mélangées à des globules blancs, augmentent de volume, s'arrondissent et perdent leur opacité, en même temps que le noyau s'excentre de plus en plus; elles donneraient naissance alors aux globules caractéristiques du COLOSTRUM, que d'autres font provenir de la dégénérescence graisseuse des leucocytes qui seraient arrivés par migration dans les alvéoles.

Plus tard, les cellules glandulaires devenues transparentes et cylindriques se remplissent de gouttelettes de graisse accumulées surtout vers le centre du cul-de-saç ; puis ces gouttelettes font irruption hors de la cellule en entraînant avec elles une partie du protoplasma qui se dissout dans le liquide sécrété et laisse les globules graisseux libres. Mais, en même temps que la partie libre et superficielle de la cellule subit cette modification sécrétoire, la partie profonde opposée se régénère, en sorte que les deux pôles de la cellule sont le siège de phénomènes inverses de fonte sécrétoire et de régénération, auxquels l'opération de la succion par le nouveau-né, ou de la traite, imprime une suractivité. Dès lors, la glande mammaire donne le LAIT NORMAL, des éléments duquel il reste à déterminer l'origine.

Origine des principes constituants du lait

Le lait peut être considéré comme une solution aqueuse de lactose ou sucre de lait et de sels, tenant en émulsion des corps gras et de la caséine, une partie de celle-ci étant également dissoute.

1° *Lactose.* — Vu son absence dans le sang, la lactose doit se former dans les glandes mammaires aux dépens de la glucose d'origine alimentaire en circulation dans le sang; on observe, en effet, que l'injection de glucose dans le sang de chiennes et de lapines détermine le passage de cette substance dans toutes les sécrétions, excepté dans le lait, qui ne renferme que de la lactose (Cl. Bernard), et que, des lapines injectées, celles qui allaitent laissent passer la glucose en moindre quantité et moins longtemps que celles qui ne nourrissent pas (Becker). Il faut reconnaître que l'on n'a pu constater la présence, dans le sang, du second des termes générateurs de la lactose, la galactose.

P. Bert et Schutzenberger (1) ont constaté l'existence, dans le pis de la vache en lactation, d'une *matière lactogène,* bien différente du glycogène, aux dépens de laquelle se formerait la lactose. Puis, Thierfelder (2) a observé la formation d'un corps réducteur qu'il considère comme du sucre de lait, dans l'extrait aqueux de la glande mammaire fraîche abandonnée pendant quatre heures à l'étuve à 40°; cette lactose proviendrait d'une *substance saccharigène* soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther, non colorée par l'iode et bien distincte du glycogène, sous l'influence d'un ferment particulier.

Enfin, quelques auteurs ont admis que la lactose peut encore provenir de la régression des matières albuminoïdes; en effet, la femelle exclusivement nourrie de viande continue indéfiniment à produire du sucre de lait, en proportion sensiblement moindre cependant que si le régime est mixte et contient des hydrocarbonés.

2° *Corps gras.* — L'observation histologique de la glande mammaire, dont nous avons précédemment donné les résultats succincts, semble donner la preuve que la graisse du lait se forme dans les cellules épithéliales des culs-de-sac glandulaires, aux dépens du protoplasma cellulaire avec les débris duquel les globules graisseux tombent dans la lumière libre de l'alvéole.

Il est démontré, d'ailleurs, qu'une alimentation azotée riche augmente notablement la proportion de principes gras contenus dans le lait (Szubbotin), qui baisse, au contraire, avec un régime riche en graisses; et Kemmerich a observé que le lait peut contenir beaucoup plus de graisses que l'alimentation n'en introduit dans l'organisme. Il résulte cependant, des recherches de Voit, que toute la matière grasse du lait ne se forme pas dans la glande mammaire, et qu'une partie au moins provient des graisses du sang dont le passage à travers la glande modifie les propriétés, de la même façon que l'émulsion des graisses

(1) *Gazette médic. de Paris*, 1879, n° 2; consulter aussi P. Bert, sur l'origine du sucre de lait, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XCVIII, 1884.

(2) Thierfelder, *Pflüger's Archiv*, t. XXXII, p. 619, 1883, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XIII, p. 157.

animales, en présence soit de l'extrait aqueux de mamelle de vache, soit de la pulpe de mamelle fraîche broyée, communique à ces graisses la plupart des propriétés physiques et chimiques des corps gras du lait réunis dans le beurre.

3° *Caséine.* — L'absence de caséine dans le sang est la preuve qu'elle se forme dans la mamelle, aux dépens de l'albumine du sang; d'ailleurs, le colostrum des premiers jours de la sécrétion mammaire ne contient presque que de l'albumine et très peu de caséine; mais celle-ci augmente assez rapidement à mesure que s'établit la sécrétion, tandis que l'albumine diminue, si bien que le lait parfait ne renferme plus que des traces d'albumine. La transformation de l'albumine en caséine s'accompagne de la mise en liberté d'une partie de son soufre que l'on retrouve d'ailleurs dans le lait sous forme de sulfates, contrairement à l'opinion généralement admise que le lait est exempt de ce genre de sels; il se produit ainsi une *caséine soluble* qui s'unit à une *caséine insoluble* contenant de la nucleine et dérivée, elle, du protoplasma cellulaire, pour constituer la caséine ou plutôt la *matière caséinogène* telle que la renferme le lait.

Kemmerich a montré que la transformation de l'albumine en caséine continue à s'effectuer dans le lait sorti de la mamelle et surtout dans le colostrum, sous l'influence d'un ferment que Doehnhardt aurait isolé; d'ailleurs, on obtient une substance albuminoïde analogue à la caséine quand on abandonne une solution aqueuse d'albumine, additionnée d'un peu de carbonate de soude, au contact de la pulpe de glande mammaire fraîche de cobaye.

4° *Sels.* — Les sels proviennent évidemment du sérum sanguin; mais il se produit encore, à leur égard, une action élective spéciale de la glande, puisque les phosphates de potassium et de calcium y prédominent.

Influences diverses sur la sécrétion lactée

L'innervation exerce une action manifeste sur la sécrétion lactée, ainsi que le prouvent les rapports connus des glandes mammaires avec les organes génitaux, outre la compensation qui résulte de la suppression des époques menstruelles pendant la lactation; mais les résultats de l'expérimentation physiologique sont encore incertains.

La sécrétion lactée est augmentée, et peut même reparaître après sa suppression, par l'application des courants induits sur la glande (Becquerel, Auber). Le jaborandi agit sur elle comme sur les autres sécrétions, tandis que la pilocarpine et l'atropine la diminuent (Hammerbacher).

La QUANTITÉ de lait sécrétée par un animal varie beaucoup suivant l'espèce et même chez un individu donné. Chez la femme de corpulence moyenne, elle est de 900 à 1.000 grammes, soit environ 16 grammes par kilogramme du poids du corps, pour les vingt-quatre heures. Lampérierre, cité par Beaunis (1), donne des chiffres plus élevés: 1.350 grammes en vingt-quatre heures, soit 22 grammes par kilogramme du poids du corps.

La vache donne de 6 à 10 litres de lait par jour. Nous aurons, d'ailleurs, à reve-

(1) Beaunis, *Physiologie*, 1888, t. II, p. 198.

nir sur les variations de la sécrétion sous des influences diverses, normales ou pathologiques.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX DU LAIT

Propriétés physiques

Le lait est un liquide opaque, blanc pur, jaunâtre ou bleuâtre, d'odeur particulière rappelant toujours un peu celle de l'animal, de saveur douce et sucrée. Sa densité varie de 1028 à 1034 à 15°.

Le tableau suivant, emprunté à A. Gautier, contient les résultats de divers auteurs pour la densité du lait des espèces animales les plus connues :

POIDS DE 1.000 CENTIMÈTRES CUBES DE LAIT MESURÉS A 15°

ESPÈCES	FILHOL ET JOLY	BRISSON	QUÉVENNE	SCHÜBLER	SIMON
Femme.....	1.028 à 1.032	»	1.032	1.030 à 1.034	1.028 à 1.034
Vache......	1.032	1.032	1.029 à 1.034	1.029 à 1.034	1.034
Jument.....	1.028 à 1.032	1.034	»	»	»
Chèvre......	1.030	1.034	»	»	»
Brebis......	1.037	1.040	»	»	»
Anesse.....	1.029	1.035	1.032 à 1.035	»	»
Chienne....	1.040	»	»	»	»

Par le repos dans un endroit frais, plus rapidement à 35-40°, mais alors avec modification notable du produit, le lait laisse monter à sa surface les corps gras qui forment une couche plus ou moins bien délimitée et plus ou moins épaisse, constituant la CRÈME ; la montée de la crème est complètement terminée en vingt-quatre heures. Le lait de vache de bonne qualité moyenne donne de 10 à 16 centimètres cubes de crème pour 100; le lait écrémé sous-jacent, plus aqueux, a une teinte manifestement bleuâtre.

Abandonné pendant vingt-quatre heures à 40°, après addition de 4 centimètres cubes d'ammoniaque sodée (voir *Anal. Chim. des liq. et des tissus de l'organisme*, p. 201) pour 250 centimètres cubes de lait, celui-ci se sépare en deux parties absolument distinctes, l'une supérieure, jaunâtre, épaisse, visqueuse, renfermant tous les corps gras à l'exception d'une proportion de 0gr,63 par litre qui reste dans le *lactosérum* jaunâtre sous-jacent (Quesneville) (1).

Le lait est un liquide émulsionnant puisqu'il renferme de la caséine et des corps gras tenus en suspension, qui lui donnent son opacité ; il doit cette propriété, suivant Landwehr (2), comme toutes les émulsions naturelles

(1) Quesneville, *Nouvelles méthodes pour la détermination des éléments du lait*, Paris, 1884.

(2) Landwehr, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. IX, p. 961, et *Jahr. f. Thierch.*, 1885, p. 52.

d'origine animale (chyle, sang, liquide d'ascite chyleuse, etc.), à la présence de la *gomme animale.* Quincke, au contraire, admet, ainsi que Duclaux, que la cause du maintien des émulsions n'est due qu'à la différence de tension superficielle des gouttelettes de graisses et du liquide albumineux dans lequel elles sont plongées; ces gouttelettes s'entoureraient d'une couche liquide de caséine dissoute, dont la persistance serait due à des causes purement physiques.

Nous rappellerons que Cameron a prétendu, en 1871, que le lait devait sa coloration spéciale, non pas à l'émulsion des corps gras et de la caséine, mais à la présence de petites pellicules de caséine qui, en flottant dans le liquide, causeraient son opacité.

Caractères microscopiques

C'est Leuvenhœck qui découvrit que le lait est constitué par un plasma limpide et transparent tenant en suspension des corpuscules sphériques insolubles ; mais leur diamètre variable lui fit supposer qu'ils n'étaient pas tous de composition identique. Raspail reconnut l'existence, à côté des globules précédents, de fines granulations dont il admit la nature albuminoïde. Les globules sphériques de Leuvenhœck sont constitués par de fines gouttelettes de graisse, et les granulations de Raspail par la caséine insoluble de Duclaux, Struve, etc.

Les globules graisseux du lait sont sphériques, fortement réfringents, d'un diamètre très variable de 1 à 25 μ. Leur nombre, chez la femme, est compris entre 800.000 et 1 million par millimètre cube (Bouchut), mais peut descendre à 200.000 et monter à 5.000.000.

Suivant Dumas, Henle, Moleschott, Lehmann, Fleischmann, ces globules butyreux seraient enveloppés d'une *membrane haptogène* formée d'une mince couche de caséine, et résultant d'une saponification produite à la surface du globule par le contact d'une solution albumineuse alcaline, avec précipitation partielle de l'albumine devenue moins soluble par suite de la perte de son alcali (Ascherson, v. Wittisch). On a invoqué, pour soutenir la théorie de l'existence d'une membrane d'enveloppe, les faits suivants :

1° En ajoutant de l'acide acétique en quantité croissante à une préparation de lait examinée au microscope, on voit les globules se déformer, laisser échapper de fines gouttelettes de graisses qui se réunissent ensuite en amas plus considérables, en véritables masses graisseuses, comme si cette graisse, primitivement enclavée par une enveloppe, diffusait dans toute la masse du liquide dès que cette membrane est détruite par un agent chimique;

2° Par l'agitation avec l'éther, le lait naturel absorbe une partie du dissolvant, ne lui cède presque pas de corps gras (Béchamp) et garde son opalescence ; mais si on le traite par un alcali qui dissout la membrane d'enveloppe, l'éther lui enlève toute la matière grasse et laisse une solution aqueuse presque limpide ;

3° Le lait, abandonné pendant trente-six heures à une température de 40°, devient le siège d'une fermentation lactique au cours de laquelle les membranes d'enveloppe détruites permettent d'enlever au liquide 90 p. 100 de matière grasse par l'éther;

4° Dans le barattage ou battage du lait ou de la crème, on détruit mécaniquement les enveloppes des globules pour que les matières grasses libérées s'agglomèrent et constituent la masse du beurre.

Mais un certain nombre de faits s'élèvent, de leur côté, contre l'hypothèse de la membrane d'enveloppe :

1° Si l'on peut enlever les matières grasses par l'éther, après addition d'alcalis ou d'acide acétique au lait, la benzine et le chloroforme, excellents dissolvants des graisses, n'enlèvent cependant rien au lait additionné au préalable de potasse, ce que Hammarsten et Soxhlet expliquent en admettant que la caséine non dissoute dans le lait s'y trouve dans un état moléculaire particulier qui tient les globules graisseux en suspension, état moléculaire modifié, après l'addition des réactifs, par le seul véhicule éther qui soustrait probablement de l'eau à cette caséine;

2° On ajoute au lait une quantité d'acide acétique suffisante pour convertir à peu près le phosphate de soude en phosphate acide, mais insuffisante pour provoquer la coagulation, puis on fait passer dans le liquide un courant de gaz carbonique; alors seulement se forme un dépôt caséeux auquel l'éther enlève facilement toute la matière grasse. Dans ces conditions, l'acide acétique n'a pu agir comme dissolvant d'une membrane albuminoïde et, comme l'acide carbonique n'a pas la propriété de dissoudre les matières albuminoïdes, il a simplement détruit l'état d'émulsion avant de déterminer la coagulation du lait (Soxhlet).

3° Enfin, on peut expliquer la fabrication du beurre en faisant remarquer que l'état sphéroïdal de la graisse dans le lait et la crème indique qu'elle est en état de surfusion et que, lors de la fabrication du beurre, on détruit l'état émulsif, ébranle les molécules graisseuses et les fait passer de l'état sphéroïdal à l'état solide, avec irrégularité de forme éminemment favorable à l'agglutination de la matière grasse (Sohxlet).

A. Béchamp (1) a repris, il y a quelques années, l'idée première de Dumas que les globules laiteux sont des vésicules constituées sur le type des cellules, c'est-à-dire munies d'une enveloppe. Il a réussi à isoler ces globules de la manière suivante : le lait frais ou la crème récente sont délayés dans l'alcool très aqueux et jetés sur filtre; les globules retenus sont lavés à l'eau légèrement alcalinisée par le sesquicarbonate d'ammonium, puis à l'alcool dilué pour éliminer les matières albuminoïdes. On obtient ainsi une masse de globules qui n'a aucun caractère du beurre et dont une parcelle, délayée dans l'eau, laisse voir au microscope les globules intacts.

Ces globules peuvent être conservés inaltérés dans une solution étendue de carbonate ammonique, ou dans l'alcool à 30°; quand on les traite par l'éther après les avoir débarrassés des liquides d'imprégnation par l'essoreuse, le beurre passe dans le véhicule et abandonne les membranes d'enveloppe visibles au microscope et pouvant même garder la forme des globules. L'auteur en conclut que les globules laiteux sont de véritables cellules adipeuses, isolables et ensuite maniables comme le sont les cellules de levure de bière, les globules sanguins; mais leur membrane d'enveloppe est extrêmement délicate.

(1) A. Béchamp, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CVII, p. 772, 1888.

Propriétés chimiques du lait

Le lait de vache fraîchement trait est alcalin au tournesol, acide à la phénolphtaléine (Traub et Hock).

Au tournesol, 100 centimètres cubes de lait possèdent une alcalinité correspondante à 0gr,198 de soude caustique, et à la phtaléine, une acidité représentée par 0,093 d'acide sulfurique. L'alcalinité du lait est toujours plus grande dans les premières parties de la traite que dans les dernières. Le lait de femme possède les mêmes caractères que celui de la vache, mais avec une atténuation notable dans l'intensité des deux réactions qui restent sensiblement constantes pendant toute la durée de la lactation (Courant) (1).

Sebelien (2) a démontré l'existence et mesuré l'intensité de la *réaction amphotère* du lait de vache ; il a trouvé que, au *tournesol*, 100 centimètres cubes de lait exigent, d'une part, de 1 à 4 centimètres cubes d'acide sulfurique déci-normal, de l'autre, 6 à 10 centimètres cubes de soude déci-normale pour devenir neutre ; à la fin de la période de lactation, l'alcalinité exige parfois 14 centimètres cubes d'acide, tandis que l'acidité baisse jusqu'à ne plus neutraliser que 2 à 4 centimètres cubes de soude. L'acidité à la phénolphtaléine correspond d'abord à 20 ou 22 centimètres cubes de soude déci-normale, à la fin, seulement à 16-20 centimètres cubes.

Le lait d'ânesse et celui de chèvre se comportent comme le lait de vache, et montrent une réaction amphotère ; celui des herbivores est ordinairement acide.

Par l'abandon à lui-même, à l'air libre aussi bien qu'à l'abri des poussières atmosphériques, le lait prend peu à peu une réaction acide qui va en s'accentuant et qui est accélérée par la chaleur, l'état de l'atmosphère (orages, électricité atmosphérique). Cette modification, provoquée par des germes microscopiques de nature diverse (3), est due à la production d'acide lactique aux dépens de la lactose du lait; quand l'acidité correspond à une dose d'acide lactique de 7 à 8 grammes par litre, la caséine se coagule, le lait se caille. Cette fermentation lactique s'arrête quand il y a de 12 à 13 grammes d'acide produit, par suite de son action nocive sur les microorganismes générateurs, mais reprend si l'on assure la neutralisation de l'acide au fur et à mesure de sa formation par l'addition de carbonate de chaux, et se poursuit jusqu'à disparition complète du sucre de lait. H. Timpe (4) attribue la neutralisation des premières parties d'acide lactique non seulement à la transformation des phosphates bibasiques en sels monobasiques (p. 1200), mais encore à l'intervention de la chaux combinée à la caséine, d'après Sœldner, et même à une combinaison chimique qui se forme entre la caséine (la peptone et la gélatine) et l'acide lactique, dans la proportion

(1) Courant, *Pflüger's Archiv*, t. L, p. 109, et *Jahr. f. Thierch.*, 1891, p. 125.
(2) Sebelien, *Chem. Zeit.*, t. XVI, p. 597, et *Jahr. f. Thierch.*, 1892, p. 166.
(3) Lire, sur les causes diverses de la fermentation lactique du lait, Kayser, *Ann. de l'Instit. Pasteur*, t. VIII, p. 737, 1894.
(4) H. Timpe, *Chem. Zeit.*, t. XVII, p. 757, 1893, *Arch. f. Hyg.*, t. XVIII, p. 1, 1893, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 209.

de 100 de caséine pour 8,415 d'acide; la fermentation lactique se poursuit donc jusqu'à épuisement de l'action neutralisante des phosphates et de la caséine représentée par environ 0,6 p. 100 d'acide, limite atteinte en cinquante heures environ à la température moyenne, et au-delà de laquelle la fermentation se trouve entravée par son produit.

Dans certains cas, le lait peut subir une fermentation muqueuse entre 45 et 50°, laquelle donne naissance à de l'acide lactique, à un mucus gommeux et à un peu d'alcool éthylique (Leichmann et Müller) (1).

Le lait, soumis à l'ébullition, se recouvre d'une *pellicule blanche* qui se renouvelle toutes les fois qu'on l'enlève et qui est constituée par la caséine insolubilisée par suite de l'action de la chaleur (voir Propriétés de la caséine, p. 1180), et combinée avec un peu de phosphate de chaux.

Le lait parfait de femme, de vache, de jument, de chèvre, de brebis, d'ânesse, etc., ne donne naissance à aucun coagulum sous l'influence de la chaleur, par suite de l'absence de l'albumine en quantité appréciable; il en est tout autrement du colostrum et des laits de truie et des carnivores qui se coagulent plus ou moins complètement.

Le lait filtré à travers une membrane animale laisse transsuder un liquide opalescent qui, porté à 70-75°, donne un léger coagulum; la filtration à travers une paroi poreuse en terre cuite (bougie de Chamberland, vase poreux de pile, etc.), aidée par la pression ou l'aspiration, donne un liquide limpide (Zahn (2), Kehrer (3), Duclaux) qui ne donne pas de coagulum par l'acide acétique (absence de caséine précipitable), mais seulement par la chaleur (albumine).

Abandonné à l'air, le lait absorbe de l'oxygène et exhale de l'acide carbonique; en trois jours, il a absorbé plus de son volume d'oxygène.

Coagulation du lait

Le lait se coagule, c'est-à-dire donne un caillot renfermant la caséine et les corps gras, ceux-ci englobés par la première, et constituant le CASÉUM, dans un certain nombre de circonstances : spontanément par abandon à lui-même après la traite, par addition d'acides minéraux ou organiques, et enfin sous l'influence de la présure ou du *lab*. Un litre de lait donne, en moyenne, 100 grammes de caillé ou fromage.

1° *Coagulation spontanée.* — Nous avons étudié précédemment ce mode de coagulation et dit qu'il doit être attribué à une fermentation lactique développée postérieurement à la traite, sous l'influence de microorganismes dont l'action est détruite par la stérilisation complète au-dessus de 100°, diminuée notablement et ralentie par la stérilisation partielle au moyen de l'acide carbonique à cinq ou six atmosphères (Pertik). Ce mode de coagulation n'est donc qu'un cas particulier du suivant.

(1) Leichmann et Müller, *Jahr. f. Thierch.*, 1894, p. 245.
(2) Zahn, *Virchov's Archiv*, t. II, p. 598.
(3) Kehrer, *Arch. f. Gynækol.*, t. II, p. 1, 1871.

L'acidification spontanée et la coagulation consécutive du lait peuvent être empêchées par l'addition de 1 p. 100 de bichromate de potassium qui permet la conservation du lait en flacons bouchés pendant quelques semaines à 15° (Neumann)(1); avec 0,1 de fluorure de sodium par litre, on peut assurer la conservation du lait pendant trois ou quatre jours (Klein).

2° *Coagulation par les acides.* — Tous les acides sans exception, et même l'acide carbonique dans certaines conditions, déterminent la coagulation de la caséine du lait, à froid ou à chaud. Nous verrons que cette caséine se trouve combinée dans le lait à du phosphate de chaux; dès que, sous l'influence des acides ajoutés volontairement ou spontanément développés (fermentation lactique), le phosphate neutre de potassium du lait s'est transformé en phosphate acide et que le phosphate de calcium a abandonné la caséine, celle-ci donne naissance au *caséum* (Hammarsten, Schmidt.)

Un certain nombre d'acides employés en excès, particulièrement les acides organiques, acétique, lactique, redissolvent en partie le coagulum d'abord produit. Les laits de femme et d'ânesse ne coagulent pas par les acides organiques, même à chaud.

3° *Coagulation par la présure.* — Le lait frais et sain, de richesse moyenne, additionné de 1/1000 de présure titrée du commerce, se coagule à 30° en trois minutes et demi à quatre minutes, en un temps plus long s'il a été chauffé, cuit, additionné d'eau ou de bicarbonate de soude; s'il se coagule en moins de deux minutes, c'est qu'il est altéré et impropre à la consommation (Lézé et Hilsent).

La présure est le liquide sécrété par la muqueuse du quatrième estomac du veau (caillette); il doit son activité à un ferment soluble spécial, le *lab* de Hammarsten, qui dédouble la caséine du lait de vache au moins en deux matières albuminoïdes, l'une insoluble et phosphorée, l'autre, au contraire, soluble dans l'eau et exempte de phosphore (Hammarsten).

L'action de la présure est complètement indépendante de la présence des acides chlorhydrique ou lactique et, par suite, de la lactose qui pourrait être transformée par le ferment lactique que contient la présure à côté du lab; car elle s'effectue aussi bien dans un milieu alcalin (Heintz, Schmidt) que dans du lait privé de lactose par la dialyse.

La coagulation de la caséine par la présure ne se produit plus quand on opère sur le caséum coagulé par les acides et redissous dans l'eau de chaux ou un alcali; ceci tient à une différence essentielle dans la constitution de la caséine naturelle soluble ou insolubilisée par le lab, et de la caséine coagulée par les acides. Tandis que celle-ci ne laisse guère, par l'incinération, que des sels alcalins solubles et, par la digestion gastrique, que peu ou point de nucleine insoluble, la caséine naturelle, de même que celle qui a été coagulée par le lab, donne, par l'incinération, du phosphate de chaux que les acides ont enlevé à la précédente, et laisse dans la digestion artificielle un léger résidu de nucleine.

D'autre part, tandis que la solution dans l'eau de chaux de la caséine coagulée par les acides ne donne presque aucun précipité par addition modérée d'acide

(1) Neumann, Klein, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 214, 215, 1893.

phosphorique, preuve qu'elle dissout et retient combiné le phosphate de chaux produit, la caséine coagulée par le lab se dissout moins facilement dans l'eau de chaux et, par l'addition d'acide phosphorique, laisse insoluble presque tout le phosphate de chaux formé.

De tout cela, on doit conclure que la caséine naturelle (caséinogène) aussi bien que la caséine coagulée par le lab sont et restent combinées à du phosphate de chaux (et à de la nucleine), et qu'il est nécessaire de restituer ce sel calcique à la solution alcaline de caséine précipitée par les acides pour qu'elle redevienne coagulable par le lab, en d'autres termes que *le lab ne coagule que les combinaisons phosphatées calciques de la caséine* (Hammarsten).

L'action du lab est favorisée par la chaleur solaire ; elle est entravée par une température trop élevée et détruite au-delà de 70°, par l'acide salicylique (1/5000, Kolbe, Kirchner), par la glycérine (Munk), par l'essence de moutarde (Schwalbe, Vogel, Kirchner), par l'ammoniaque et le bicarbonate de sodium (1 p. 1000). Ce dernier n'agit pas tant par la neutralisation de l'acide lactique, à mesure que celui-ci se développe, que par l'intervention de l'acide carbonique libre (Müller). Les sels minéraux retardent aussi la coagulation du lait; car le mélange à 17° de deux solutions, l'une de lait, l'autre de présure, dialysées chacune à part, donne immédiatement naissance à un précipité de caséine (Al. Schmidt).

On doit à Fick (1) une explication théorique de mode d'action du lab sur la caséine du lait, qu'il base sur l'expérience aussi curieuse qu'ingénieuse qui suit : si l'on verse au fond d'un verre à pied quelques gouttes d'extrait glycériné de la muqueuse gastrique du mouton et qu'on remplisse avec précaution ce verre de lait frais, puis qu'on le porte rapidement à 40° au bain-marie, on constate que toute la masse du lait s'est coagulée en un temps insuffisant pour expliquer la diffusion du lab jusqu'à la surface. Il ne s'agit donc pas là d'une réaction analogue à celle des acides sur le lait, dans laquelle une molécule de caséine exige le contact immédiat d'une molécule d'acide, ce que démontre la soustraction au caséum du phosphate de chaux de la caséine naturelle; d'ailleurs, une trace de lab solide introduite dans le lait au repos absolu suffit pour déterminer la coagulation d'une masse relativement énorme du liquide. L'auteur admet une propagation de l'action coagulante du lab depuis son lieu d'introduction, de proche en proche, de molécule de caséine à molécule de caséine, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir de nouvelles molécules de lab-ferment.

Peters (2) a observé que le lab, tout spécialement en présence de l'hydrate de chaux, peut précipiter les solutions naturelles ou artificielles du caséinogène du lait, les solutions de caséine, d'albumine du petit lait cuit, et les différentes sortes d'albumines animales et végétales. Les précipités peuvent être redissous et reproduits autant de fois qu'on le veut; mais il reste chaque fois un peu d'albumine en dissolution, par suite d'une décomposition moléculaire partielle. Le lab se comporte de la même façon, qu'il soit d'origine *animale* ou qu'il provienne d'une *plante;* les deux sortes peuvent être indifféremment employées l'une pour l'autre.

(1) Fick, *Pflüger's Archiv*, t. XLV, p. 293, 1889.
(2) Peters, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 250, 1894.

On a noté de curieuses différences dans l'action du lab sur le lait de vache et sur celui de femme ; tandis que le premier donne un caséum ferme et rétractile, au milieu d'un sérum opalescent, le lait de femme est *incomplètement* coagulé, et donne non pas une masse caséeuse, mais des flocons très fins. Cette propriété doit être attribuée à la plus grande alcalinité du lait de la femme ; car si on la corrige par une addition suffisante de solution d'acide phosphorique ($1^{cc},5$ à 2 centimètres cubes d'acide déci-normal pour 5 centimètres cubes de lait), le lab provoque cette fois la formation d'un coagulum en flocons volumineux, denses et rétractiles, comme dans le lait de vache. D'ailleurs, inversement, l'addition d'alcali au lait de vache le rend semblable au lait de femme naturel au point de vue de l'action du lab ; on trouve même que la coagulation qu'il provoque naturellement est retardée d'autant plus que l'acidité du lait, à la phtaléine, décroît, et qu'elle disparaît complètement quand la réaction du liquide est devenue neutre au même réactif (Courant) (1).

On *prépare* la présure en solution ou en poudre. On obtient une solution très active en laissant digérer, au frais, la muqueuse de l'estomac de veau ou de mouton au contact de son poids de chlorure de sodium en poudre, triturant ensuite au mortier, et délayant la pulpe dans dix parties d'eau additionnées de 1 p. 5 d'alcool pur ; on passe enfin au tamis de mousseline (Martindale) (2). En précipitant ce liquide par un excès d'alcool, on obtient, après dessiccation et pulvérisation du précipité, une poudre blanche dont une partie peut coaguler jusqu'à deux cent mille parties de lait.

Il est démontré que le lab provenant de l'estomac du jeûne de chaque mammifère est plus propre que tout autre à coaguler le lait de son espèce (Simon) ; nous avons vu, sur ce point spécial de la question, la différenciation de la caséine du lait de femme et du lait de vache.

Le ferment hydrolitique de la caséine n'existe pas seulement dans l'estomac des jeunes mammifères ; on peut l'extraire du testicule du jeune veau non sevré et du pancréas des divers animaux (Kühne, Roberts). Il est également sécrété par certains microbes normaux du genre *tyrothrix* qui existent habituellement dans le lait ; le produit de sécrétion, *caséase* de Duclaux (3) qui coagule la caséine, possède, en outre, la propriété de transformer cette caséine en peptone. Des microbes pathogènes coagulent également le lait, par exemple le bacillus prodigiosus (C. Gorini) (4) et le microbe du choléra (Fokker, de Haan et Huysse) (5).

Enfin certains *végétaux* possèdent aussi la propriété de cailler le lait, surtout vers 40 ou 45° : galium ou caille-lait, étamines de fleurs d'artichaut et des divers *carduus*, etc.

(1) Courant, *Pflüger's Archiv*, t. L, p. 109, et *Jahr. f. Thierch.*, XXI, p. 125, 1891.
(2) Cité par Sydney Ringer, *Jarh. f. Thierch.*, 1891, p. 138.
(3) Duclaux, Le lait, *Biblioth. scientif. contempor.*, 1887.
(4) Gorini, *Jahr. f. Thierch.*, 1893, p. 199.
(5) Fokker, de Haan et Huysse, *Jahr. f. Thierch.*, 1894, p. 242.

PRINCIPES CONSTITUANTS DU LAIT

Principes normaux et constants. — Les substances normalement contenues dans le lait, sont l'*eau*, les *matières albuminoïdes : caséine* naturelle ou *caséinogène* de Halliburton, *lactoglobuline* et *lactalbumine* (Sebelien); les *principes gras : palmitine, stéarine, oléine*, et traces de principes dérivés d'acides gras volatils : *butyrine, caproïne, capryline*, etc., la *lécithine* et la *cholestérine*; la *lactose*, de la *dextrine* (Béchamp), le *citrate de soude* (Henkel), une *matière colorante* jaune, des *matières extractives* parmi lesquelles l'*urée* (Quévenne, Lefort), des *ferments solubles* et *insolubles*, ferments lactiques, etc., les acides *lactique* et *butyrique*, l'*alcool* (Béchamp) ; des *sels minéraux :* chlorures, phosphates et carbonates alcalins, sulfates de chaux et de magnésie, traces de fer (de Léon), de silice, de fluor, d'acide sulfocyanique (?); enfin des *gaz :* acide carbonique, oxygène et azote.

Le lait paraît contenir de la *créatine;* car on trouve de la créatinine dans le petit-lait putréfié (Commaille). Il renfermerait, en outre, une substance précipitable par le nitrate mercurique du petit-lait privé d'albumine et de caséine, la *galactine* de Wynter Blith, dont le sel de plomb serait $C^{54}H^{78}Az^{4}O^{45}(PbO)^{23}$.

Hertz (1) a constaté la présence, dans le lait naturel et les produits de laiterie divers, de grains de *substance amyloïde*, ronds ou ovoïdes, de 10 à 35 μ, colorables en bleu par l'iode; c'est peut-être à la présence naturelle de ces grains que l'on doit rattacher l'addition prétendue d'amidon au lait ou à la crème dans un but frauduleux.

En résumé, les principes essentiels du lait à la détermination desquels l'analyse se borne, pour en déterminer la valeur alimentaire et l'état de pureté, sont les *matières albuminoïdes*, les *graisses*, la *lactose* et les *sels*.

Principes anormaux ou inconstants. — Au premier rang vient se placer l'acide lactique qui ne se développe qu'après la traite du lait; on peut encore y trouver, en dissolution, la matière colorante du sang, les pigments biliaires, de l'urée, de la mucine et, en suspension, les globules du sang, du pus, les corpuscules muqueux, des coagulums de fibrine, enfin des organismes microscopiques, les uns aérobies, les autres anaérobies, ferments lactiques divers, tyrothrix de Duclaux, microbes du lait bleu (b. cyanogenus, byssus), etc.

Un grand nombre de produits étrangers ou non à l'organisme passent dans le lait après leur introduction dans l'estomac. Il en est ainsi des principes médicamenteux suivants : iode et iodure de potassium ; composés du fer, du zinc, de l'arsenic et de l'antimoine, du plomb, du cuivre, du mercure et du bismuth ; des phosphates alcalins (Sanson) ; des huiles essentielles des crucifères, des ombellifères et des synanthérées (ail, pimprenelle, absinthe, etc.); de l'indigo et de

(1) Hertz, *Chem. Zeitg.*, t. XVI, p. 167, 1894.

composés volatils très divers, de l'alcool (Klingemann) (1), de l'atropine (Fubini et Bonanni), de la morphine (Pinzani).

L'ingestion du phosphate de soude, chez la vache, n'est suivie que d'une faible augmentation de l'acide phosphorique qui passe de $1^{gr},44$ p. 1000 sur une traite de 10 litres de lait à $1^{gr},984$ après ingestion de 10 grammes du sel, à $2^{gr},17$ après absorption de 22 grammes (Sanson) (2).

Brieger et Ehrlich (3) ont constaté, chez les animaux soumis à des injections immunisantes, le passage de la substance active dans le lait ; cette matière est entraînée dans les premières parties de caséine précipitée par l'addition au lait de 30 p. 100 seulement de sulfate ammonique.

Cette partie, recueillie à part, donne, par dissolution, dialyse et évaporation à 35°, un résidu blanc jaunâtre, soluble dans l'eau, à réaction acide et de quatre à cinq cent fois plus actif que le lait.

COMPOSITION DU LAIT DE FEMME

Bien que ce soit le lait de vache et celui de femme qui aient attiré le plus souvent l'attention des chimistes, on possède aujourd'hui des données numériques très nombreuses relativement à la plupart des animaux domestiques. Nous commencerons par déterminer la composition du lait et du colostrum de femme, avant d'étudier celle du lait des diverses espèces animales.

Le tableau suivant contient les résultats obtenus par divers auteurs, résultats qui ne sont que des moyennes d'observations quelquefois faites en nombre considérable :

ANALYSE DU LAIT DE FEMME

	VERNOIS et BECQUEREL	FERY	BIELL	CHRISTENN	TIDY	PALM	MADELEINE BRÈS. Femmes Galibis
Eau	889,08	870,93	876,10	872,40	878,06	878,08	867,56
Principes fixes	110,92	129,00	123,90	127,75	121,93	121,92	132,44
Caséine	39,24	10,20	22,10	19,00	35,23	25,58	11,33
Albumine	»	»			»		»
Corps gras	26,66	42,02	38,10	42,30	40,21	40,57	43,33
Lactose	43,64	73,67	60,90	59,60	42,65	52,59	76,24
Sels	1,38	2,07	2,80	2,80	2,85	»	1,77
Nombre d'analyses	89	25	6	5	14	20	2

Le lait de femme renferme donc, en moyenne : eau 88, caséine 25 à 35, corps gras 36, lactose 42 à 60, sels fixes 1,5 à 2,9 p. 100.

(1) Le passage de l'alcool dans le lait de femme lui donnerait des propriétés convulsivantes, d'après Klingemann, *Virchow's Archiv*, t. CXXVI, p. 72, et *Jarh. f. Thierch.*, 1891, p. 127.

(2) Sanson, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLVI, p. 154, 1884.

(3) Brieger et Ehrlich, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 659, 1892, et t. XXIII, p. 227, 1893.

La quantité de matières grasses contenues dans le lait de femme n'est jamais inférieure à 3 p. 100; à côté d'elles, on y trouve des traces de cholestérine : 0,0385 à 0,0252 p. 100, et de lécithine : 0,068 à 0,146 p. 100 (Tolmatscheff).

Colostrum. — Le colostrum, sécrété avant et quelques jours après la parturition, possède une constitution absolument différente de celle du lait normal, ainsi qu'il résulte du tableau suivant :

ANALYSE DU COLOSTRUM DE FEMME

	17 JOURS avant terme	9 JOURS avant terme	24 HEURES après la naissance	2 JOURS après la naissance	4 JOURS après la naissance	7 à 12 JOURS après la naissance
Eau	851,72	858,00	842,29	867,00	879,85	840,77
Matières solides	148,28	142,00	157,01	133,00	120,15	159,23
Caséine	»	»	»	21,82	35,33	32,28
Albumine	74,77	80,00	»	traces		
Beurre	30,24	30,00	»	48,63	42,97	57,81
Lactose	43,69	43,00	»	60,99	41,18	65,13
Sels minéraux	4,48	5,40	5,12	»	2,09	3,35
	Clemm					Tidy

Le colostrum est caractérisé par la présence de l'albumine, à l'exclusion de la caséine, avant et pendant la parturition ; après la naissance, l'albumine disparaît en quelques jours, remplacée peu à peu par une proportion beaucoup moindre de caséine, 30 à 35 grammes au lieu de 70 à 80 d'albumine. La décroissance des matières solides est due principalement à l'abaissement du taux des matières protéiques. Les sels minéraux éprouvent également une diminution manifeste.

Le colostrum possède une coloration jaune qui disparaît vers le quatrième jour, une réaction acidule, et une densité moyenne de 1.056; il est un peu visqueux, d'autant moins qu'il se rapproche davantage du lait parfait. L'examen microscopique y révèle la présence, outre les globules gras ordinaires, d'éléments particuliers, les *globules du colostrum*, constitués par un amas de fins globules gras réunis dans une membrane de cellule avec un noyau; ces globules, de 13 à 40 μ de diamètre, sont souvent animés de mouvements amœboïdes; ils disparaissent dans les huit jours qui suivent l'accouchement.

Lait des nouveau-nés. — Quelquefois, dans les premiers jours qui suivent la naissance, la glande mammaire des nouveau-nés des deux sexes donne une sécrétion signalée pour la première fois par Morgagni et qui a été qualifiée de *lait des sorcières*.

Ce lait est jaune ou blanc mat et, comme le colostrum, il contient des globules graisseux, mais aussi des corpuscules granuleux, ce qui démontre son caractère anormal. Voici quelques analyses de ce produit spécial que nous empruntons à Beaunis :

ANALYSE DU LAIT DE NOUVEAU-NÉ

	FAYE	GENSER	QUÉVENNE
Eau	957,0	957,05	894,00
Parties solides	43,0	42,95	106,00
Caséine	5,6	5,57	22,00
Albumine	4,9	4,90	»
Corps gras	14,6	14,56	14,00
Lactose	9,6	9,56	62,20
Sels	8,3	8,26	3,40

Les chiffres de Faye ne paraissent être que la reproduction des résultats de Genser, en chiffres ronds. Les deux analyses de Genser et de Quévenne montrent la variabilité extrême de la composition du lait des nouveau-nés.

COMPOSITION DU LAIT DES QUADRUPÈDES

L'importance alimentaire du lait de nos animaux domestiques, et surtout de la vache, explique les nombreuses analyses qu'on en a faites, si nombreuses même qu'on peut presque dire, avec exactitude, qu'il y a encombrement de données numériques à ce point de vue. En effet, des influences multiples telles que la race de l'animal, son alimentation, etc., modifient sensiblement et quelquefois d'une façon considérable la composition de la sécrétion ; aussi les moyennes de composition du lait de vache, par exemple, que nous réunissons dans le tableau suivant, varient-elles suivant leurs auteurs.

COMPOSITION MOYENNE DU LAIT DE VACHE POUR 100 PARTIES

100 PARTIES CONTIENNENT	SIMON	DOYÈRE	POGGIALE	FILHOL	MARCHAND	RITTER	LABORATOIRE municipal Paris (1)	GORUP-BESANEZ (2)
Extrait sec	14,3	12,4	14,2	17,4	11,6	13,55	13,0	15,72
Matières albuminoïdes	7,2	4,2	3,8	4,2	2,4	3,6	3,4	4,35
Corps gras	4,0	3,2	4,4	8,2	3,3	4,05	4,0	6,47
Lactose	2,8	4,3	5,3	4,8	5,2	5,5	5,0	4,34
Sels minéraux	0,6	0,7	0,7	0,2	0,7	0,4	0,6	0,63

Voici maintenant les données les plus récentes relatives à la composition du lait des diverses espèces animales.

(1) Documents du *laborat. munic.*, de Paris, 1885, p. 350.
(2) Gorup-Besanez, *Ch. physiolog.*, t. II, p. 601, trad. franç.

ANALYSE DU LAIT DE DIVERS ANIMAUX

1000 PARTIES CONTIENNENT	ANESSE	JUMENT ORDINAIRE	JUMENT DES STEPPES	TRUIE	CHIENNE	BUFFLE	CHÈVRE (3)	BREBIS	LAPINES
Eau	910,2	828,4	904,3	823,6	791,7	822,0	867,5	804,25	695,0
Matières solides	89,8	171,6	95,7	176,4	208,3	178,0	132,5	195,75	305,0
Caséine	20,2	16,4	16,5	60,9	49,6	41,3	36,4	44,4	155,4
Albumine			3,5		37,3				
Corps gras	12,6	68,7	13,1	64,4	85,5	79,5	53,5	96,6	104,5
Lactose	57,0	86,5	54,2	40,4	27,1	47,5	36,0	43,7	19,5
Sels			2,9	10,6	3,2	9,7	6,6	11,0	25,6
Peptones	»	»	5,5	»	»	»	»	»	»
	Cités par Beaunis (1)					Pizzi (2)			

On voit la variabilité extrême qui existe dans la composition du lait des diverses espèces. Aucun d'eux ne rappelle, même de loin, le lait de femme ; et le lait de chèvre seul se rapproche du lait de vache, mais avec interversion dans les proportions de corps gras et de lactose, ce qui n'a pas grande importance, le rôle de ces deux espèces chimiques étant le même.

Henkel (4) a démontré que l'*acide citrique*, que l'on avait toujours considéré comme d'origine exclusivement végétale, est un des principes normaux du lait de vache où on le trouve constamment, bien qu'en faible proportion : $0^{gr},9$ à 1 gramme par litre suivant l'auteur, 1 gramme à $1^{gr},5$ d'après Vaudin ; sa présence dans le lait de jument ($0^{gr},6$ à $0^{gr},8$, Vaudin) (5), dans celui de la chèvre (1 gramme à $1^{gr},5$, Scheibe) (6) et même dans le lait de la femme (Scheibe) permet d'étendre et de généraliser la conclusion de Henkel et de voir, dans l'acide lactique, l'un des éléments constants du lait, quelle que soit l'origine de celui-ci.

Béchamp a signalé la présence de l'*alcool* dans le lait de vache et d'ânesse qui le contient, associé à un peu d'acide acétique, dans les proportions suivantes pour le dernier animal :

0,13 d'alcool et 0,036 d'acide acétique p. 100.

On peut se demander, comme pour les acides lactique et butyrique qu'on y a également trouvés, si ces corps préexistent réellement au sortir de la glande mammaire, et s'ils ne résultent pas de l'action immédiate des ferments que l'on trouve toujours mélangés au lait absolument frais.

(1) Beaunis, *Physiologie*, 1888, t. II, p. 206.
(2) Pizzi, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. CCVI, 1894.
(3) Consulter, pour une étude sur le lait de chèvre et les propriétés spéciales des corps gras qu'il contient : Schaffer, *Schweiz Wochensch. f. Pharmacie*, t. XXXI, p. 58, et *Jahr. f. Thierch.*, 1893, p. 181.
(4) Henkel, *Chem. Centralbl.*, t. XIX, p. 1561, 1888.
(5) Vaudin, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. VIII, p. 502, 1894.
(6) Scheibe, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 130, 1891.

Composition du colostrum de la vache

Le colostrum sécrété dans les premiers jours de la période de lactation est caractérisé histologiquement par la présence de gros globules de couleur blanche, d'aspect framboisé, et paraissant doués de mouvements amœboïdes; ce sont les globules de Donné, résultant de l'infiltration des éléments protoplasmiques des cellules épithéliales des conduits galactophores par les graisses, et disparaissant au bout de cinq à huit jours. Il renferme de l'albumine et de la globuline, à l'exclusion de la caséine; puis celle-ci apparaît, formée certainement aux dépens des précédentes dont la proportion va constamment en décroissant jusqu'à des traces, à mesure que la caséine augmente. Le colostrum est plus alcalin que le lait normal et légèrement purgatif; sa densité est d'environ 1.056.

Le colostrum de la vache est tantôt fluide et coloré en jaune, tantôt visqueux et brun; il varie beaucoup d'aspect chez le même individu.

Le colostrum visqueux n'est pas coagulé par le lab, mais l'albumine qu'il contient est précipité par les réactifs habituels. Voici, d'ailleurs, d'après Houdet (1) à qui est due cette étude spéciale du colostrum de la vache, quelle est la composition des deux variétés :

1° *Colostrum visqueux :* eau 63,14, albumine soluble dans l'eau 22,74, albumine insoluble 14,42, avec traces de graisses et de cendres, le tout pour cent parties;

2° *Colostrum fluide :* cent parties contiennent :

	Corps gras	Lactose	Albumine	Phosphate de chaux	Autres sels	Matières solides
En solution......	»	0,80	1,38	0,08	0,24	7,21
En suspension..	0,15	»	4,39	0,03	0,14	

Le colostrum fluide est donc plus riche en corps gras, lactose et cendres, que le colostrum visqueux.

Le lait colostral apparaît au pis de l'animal de trois à six jours après le vélage; il a une odeur forte, une coloration jaune quelquefois foncée ou rouge sang, et une réaction acide, alcaline ou amphotère (2). Il est coagulé par la chaleur, le lab, l'acide acétique, l'alcool et le sublimé. Plus sa composition se rapproche de celle du lait normal, plus sa teinte jaune s'atténue, et moins facilement il est coagulé par la chaleur.

Voici des analyses de colostrum de vache recueilli avant, aussitôt après, puis

(1) Houdet, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. VIII, p. 506, 1894.

(2) Courant a trouvé que le colostrum est aussi alcalin au tournesol que le lait et deux fois plus acide à la phénolphtaléine, les variations individuelles étant très faibles (*Pflüger's Archiv*, t. L, p. 109, 1891).

(3) Vaudin, *Bull. de la Soc. chim.*, t. XI, p. 623, 1894.

cinq jours après le part (Vaudin) (1), auxquelles nous en joindrons une de Houdet relative également à un lait colostral recueilli cinq jours après la mise bas du veau :

ANALYSE DU COLOSTRUM DE LA VACHE

PRINCIPES CONTENUS DANS 1000 PARTIES	AVANT LE PART.	AUSSITOT APRÈS LE PART				CINQ JOURS APRÈS LE PART.		
							matin	soir
Eau	723,85	755,1	726,44	775,3	758,30	856,3	869,0	847,6
Extrait sec à 95°	276,15	244,9	273,56	224,7	241,70	143,7	131,0	152,4
Matières albuminoïdes	237,05	149,1	201,00	190,25	176,80	43,5	61,0	59,5
Graisses	13,00	63,2	38,40	13,6	24,20	51,8	17.0	40,2
Sucre de lait	15,20	21,71	23,66	10,23	28,60	40,7	44,4	44,7
Cendres	10,87	10,89	10,50	10,62	12,10	7,7	8,6	8,0
Phosphate de chaux	6,22	6,30	6,60	6,05	8,70	3,8	»	»
	Vaudin						Houdet	

Le colostrum de la vache est beaucoup plus riche en matières albuminoïdes que celui de la femme ; en revanche, avant le part, il est notablement plus pauvre en corps gras et en sucre de lait que celui de la femme avant l'accouchement ; pour lui aussi, on constate une diminution simultanée des matières albuminoïdes et des sels qui l'amène à l'état de lait parfait.

Les substances protéiques éprouvent, dans le colostrum de vache, des modifications identiques à celles qui ont été indiquées pour le colostrum humain. Arthus et Pagès (3) ont prétendu que le colostrum n'est pas coagulé par le lab, même après trente-six heures de contact à la température de 40°.

MATIÈRES MINÉRALES DU LAIT (2)

Il en est des matières minérales comme des principes organiques du lait ; leur proportion est des plus variables, non seulement d'une espèce à une autre, mais aussi pour une même espèce et même pour un seul individu déterminé.

On a vu précédemment que 1.000 grammes de lait donnent, comme résidu salin, par une calcination conduite suivant les précautions habituelles pour éviter la perte des chlorures par volatilisation ou déplacement, les poids suivants de cendres :

Lait de femme......	1gr,38 à 2gr,85 pour 1000
— de vache (3)....	2 0 à 7 00
— de jument	3 0
— de chienne.....	3 2
— de chèvre	6 0
— de brebis.......	11 0

(1) Arthus et Pagés, *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XLIII, p. 131, 1894.

(2) Voir plus loin, pour les matières minérales du lait, les travaux de Duclaux sur la nature des phosphates contenus dans le lait, p. (?)

(3) Duclaux a trouvé, avec une grande constance, le chiffre de 7,5 p. 1000 de cendres dans les laits qu'il a étudiés (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. VII, p. 15, 1893).

Les cendres du lait, du moins du lait de vache et du lait de femme, ont une réaction franchement alcaline au tournesol (Gautier, Duclaux, etc.).

On trouvera, dans le tableau suivant, la composition des cendres du lait en leurs éléments, tels qu'ils résultent de l'analyse et non transformés par le calcul en combinaisons salines plus ou moins exactes ; en regard des résultats relatifs au lait, nous plaçons ceux de l'analyse des cendres des globules sanguins et du sérum, pour mettre en relief l'analogie de composition qui existe entre les cendres du lait et celles des globules rouges du sang, et les différences considérables qu'elles montrent avec celles du sérum sanguin.

ANALYSE COMPARATIVE DES CENDRES DU LAIT, DES GLOBULES ET DU SÉRUM SANGUINS

500 PARTIES DE CENDRES CONTIENNENT	LAIT DE FEMME	LAIT DE VACHE	GLOBULES SANGUINS	SÉRUM SANGUIN
Sodium	4,21	6,38	18,26	37,82
Potassium	31,59	24,71	39,76	3,94
Chlore	19,06	14,39	18,10	43,45
Chaux	18,78	17,31		
Magnésie	0,87	1,90	12,65	9,35
Acide phosphorique	19,00	29,13		
Acide sulfurique	2,64	1,15	0,81	1,15
Oxyde de fer	0,10	0,33	»	»
Silice	traces	0,09	»	»
	Wildestein	Weber	C. Schmidt	

Les nombres qui précèdent démontrent la prédominance, dans le lait, de l'acide phosphorique, du chlore, du potassium et de la chaux, c'est-à-dire du chlorure et du phosphate de potassium et du phosphate de chaux. Ils se rapprochent beaucoup plus de ceux qui sont relatifs au globule sanguin que de ceux du sérum, qui renferment surtout du chlorure de sodium.

On admet généralement que le lait est exempt de *sulfates* et que la petite quantité d'acide sulfurique décelée par l'analyse des cendres provient du soufre de la matière albuminoïde. Beaunis et Ritter (1) ont constaté, à plusieurs reprises, dans le lait de vache absolument pur, l'existence de sulfates qui ne pouvaient provenir des boissons données à l'animal (eau séléniteuse) ; ce fait, déjà observé par Musso et Schmidt, ne paraît pas devoir être rattaché à la décomposition des albuminoïdes de l'alimentation, comme l'a prétendu le dernier auteur ; car il peut être constaté chez un animal soumis à un jeûne presque complet.

Vernois et Becquerel ont analysé séparément la partie soluble et la partie insoluble dans l'eau des cendres du lait de femme ; voici les résultats assez incomplets auxquels ils sont arrivés, pour 100 parties de substances minérales :

(1) Beaunis, *Physiologie*, 1888, t. II, p. 199.

ANALYSE DES CENDRES DU LAIT DE FEMME

Sels insolubles dans l'eau..	77,5	Carbonate de chaux........	6,9
		Phosphate de chaux et traces d'autres sels.............	70,6
Sels solubles dans l'eau....	22,5	Chlorure de sodium........	9,8
		Sulfate de sodium.........	7,4
		Autres sels non déterminés.	5,3
	100,0		100,0

Bunge a observé que le lait des carnivores renferme la potasse et la soude en quantités à peu près égales, tandis que, chez les herbivores dont les aliments sont riches en sels de potassium, ce dernier métal l'emporte de beaucoup et peut atteindre jusqu'à cinq fois le chiffre du sodium. Le lait de femme renferme, en moyenne, trois fois plus de potasse que de soude. Voici, d'ailleurs, quelques-uns des chiffres obtenus par Bunge :

ANALYSES DES CENDRES DU LAIT DE CARNIVORES ET D'HERBIVORES

100 PARTIES DE CENDRES CONTIENNENT	CHIEN	CHAT	LAPIN	FEMME
Potasse.....................	8,49	10,11	10,84	32,14
Soude.......................	8,21	8,28	5,96	11,75
Chaux.......................	35,84	34,11	35,02	15,67
Magnésie....................	1,61	1,52	2,19	2,99
Oxyde de fer................	0,34	0,24	0,22	0,27
Acide phosphorique..........	39,82	40,23	41,94	21,42
Chlore......................	7,34	7,12	4,94	20,35

On a signalé, dans le lait, la présence de traces de fluor, de silice et de fer. Friedrichs (2) a trouvé que le lait de femme renferme, en moyenne, 0gr,0011 de fer au litre, proportion qui ne subit qu'une augmentation insignifiante, à la suite de l'ingestion de phosphate de fer.

GAZ DU LAIT

La composition des gaz dissous dans le lait a été étudiée d'abord par Hoppe-Seyler, qui a reconnu qu'ils sont constitués par de l'oxygène, de l'acide carbonique et de l'azote, puis par Setschenow et par Pflüger, à l'aide de la pompe à mercure. Voici les résultats de ce dernier :

(1) Bunge, *Zeitsch. f. Biol.*, t. X, p. 295.
(2) Friedrichs, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1894, p. 444.

ANALYSE DES GAZ DU LAIT DE VACHE (PFLÜGER)

NATURE DES GAZ	PROPORTION POUR 100 VOLUMES DE LAIT		COMPOSITION POUR 100 VOLUMES DE GAZ	
	I	II	I	II
Acide carbonique	7,60	7,60	90,48	89,52
Azote	0,70	0,80	8,33	9,42
Oxygène	0,10	0,09	1,19	1,06

Pflüger introduisait directement le lait, du pis de la vache dans le tube de la pompe à mercure ; aussi ses résultats sont-ils notablement différents de ceux qu'a obtenus Thörner, en prélevant son échantillon sur la traite entière :

COMPOSITION DES GAZ DU LAIT DE VACHE (TRAITE ENTIÈRE)

Un litre de lait donne 57 à 86 centimètres cubes de gaz composés de :

Acide carbonique....	55,5 à 73,0	pour 100.
Oxygène............	4,4 à 11,9	
Azote...............	23,0 à 33,0	

Thörner (1) a constaté que la richesse, en gaz, du lait frais n'est aucunement influencée par la composition chimique du produit, en particulier par l'acidité. Par le repos du lait à l'air, l'acide carbonique se dégage, tandis qu'il augmente souvent dans un vase clos. La proportion des gaz diminue considérablement, en général, par la chauffe, la stérilisation du lait, l'action de la vapeur d'eau surchauffée, etc.

L'auteur a observé que le *sérum lacté*, provenant du lait acide, contient plus de gaz et, en particulier, beaucoup plus d'acide carbonique que celui du lait frais.

Un litre de sérum lacté acide donne 114 à 172 centimètres cubes de gaz composés de :

Acide carbonique.....	77 à 91	pour 100.
Oxygène.............	0,7 à 4	
Azote................	8 à 20	

L'acidification du lait s'accompagne donc d'une production abondante de gaz carbonique.

(1) Thörner, *Chemik. Zeitung.*, t. XVIII, p. 1845, et *Jahr. f. Thierch.*, p. 221, 1894.

ÉTUDE DES ÉLÉMENTS CONSTITUANTS DU LAIT

I. — Matières albuminoïdes du lait

On peut admettre aujourd'hui que le lait de vache frais ne contient que trois substances albuminoïdes différentes : — 1° la *caséine dissoute* ou *caséinogène* de Halliburton (1); — 2° la *lactoglobuline* de Sebelien (2); — et 3° la *lactalbumine*, à côté desquelles on trouve un ferment fluidifiant mais non saccharifiant de l'amidon, la *galactozymase* de Béchamp, et le ferment peptonifiant de la caséine de Duclaux, la *caséase*, qui est d'origine microbienne.

Séparation des matières albuminoïdes du lait. — 1° *Procédé de Sebelien* (3). — Le lait frais est saturé de chlorure de sodium qui détermine la séparation du *caséum*. Le filtratum, chauffé doucement à 35°, abandonne un nouveau précipité de caséine et phosphate de chaux combinés qu'on sépare encore par le filtre. Le liquide est saturé de sulfate d'ammonium qui donne naissance à des flocons d'une substance identique à la paraglobuline du sérum sanguin ; c'est la *lactoglobuline*, contenue en très petite quantité dans le lait (Sebelien), en plus forte proportion dans le colostrum (Halliburton). La solution, saturée de sel magnésien et séparée de la lactoglobuline, est additionnée de 0,25 p. 100 d'acide acétique qui détermine la précipitation de la *lactalbumine*.

L'existence de la lactoglobuline dans le lait, contestée par Halliburton (4) qui n'en admettait la présence que dans le colostrum, a été confirmée de nouveau par Sebelien (5), puis par Arthus.

2° *Procédé de A. Béchamp.* — Le lait frais est additionné d'acide acétique en l'agitant constamment jusqu'à réaction franchement acide, sans excès cependant. Le lait se caille; on sépare le *caséum* du liquide, qui est filtré et traité par deux volumes d'alcool à 95°; il se produit un précipité qui est lavé à l'alcool à 80° pour enlever tous les éléments solubles, essoré, puis délayé dans l'eau; celle-ci dissout la *galactozymase*, qu'on reprécipite par l'alcool de sa solution filtrée, tandis que la *lactalbumine* reste insoluble.

3° *Procédé de Arthus* (6). — On détermine la coagulation de la caséine soit par l'acide acétique, soit par le fluorure de sodium à $\frac{1}{100}$, soit encore par le lab ; le *caséum* sert à la préparation de la caséine pure (voir plus loin); le petit-lait, filtré et dialysé, est saturé par le sulfate de magnésium qui précipite la *globuline*; le filtratum dialysé renferme la *lactalbumine* coagulable par la chaleur.

(1) Halliburton, *Journ. of Physiol.*, t. XI, p. 448, 1890.
(2) Sebelien, *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 184, 1885.
(3) Sebelien, *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 184, 1885.
(4) Halliburton, *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 143, 1890.
(5) Sebelien, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 135, 1891.
(6) Arthus, *Arch. de physiol.* (5), t. V, p. 673, 1894.

CASÉINE DU LAIT DE VACHE

On donne le nom de caséine à la matière albuminoïde qui prédomine dans le lait et lui communique la propriété de se prendre en un caillot de caséum nageant dans le petit-lait, sous l'influence des acides dilués ou de la présure. On admet, sans preuve rigoureuse, qu'elle existe aussi en petite quantité dans le sérum musculaire, le sang, les sérosités.

Disons, dès maintenant, que la caséine, telle qu'elle se trouve dans le lait de vache frais, est une nucléo-albumine qui doit sa solubilité à la présence d'une base (*caséinate alcalin*), et sa coagulabilité par le lab à une véritable combinaison avec le phosphate de chaux; il a déjà été question de cette dernière propriété sur laquelle nous reviendrons longuement, à propos de l'action de la présure sur le lait (p. 1163). La combinaison phosphatée-calcique du caséinate alcalin qui existe donc dans le lait naturel devrait recevoir le nom de *caséinogène;* mais Halliburton a appliqué cette dénomination à la solution du caséinate alcalin simple, ainsi qu'il résulte de son mode de préparation, de telle sorte que les produits que nous allons étudier sous le nom de caséine soluble ou caséinate alcalin, caséinogène de Halliburton, d'un côté, et de caséine coagulée par les acides, de l'autre, sont absolument distincts du coagulum produit par le lab dans le lait, abstraction faite des corps gras qui s'y trouvent englobés.

Préparation de la caséine

1° *Caséine soluble, caséinate alcalin, caséinogène.* — Halliburton (1) précipite le lait en le saturant de sulfate de magnésium solide ; le caillot est trituré et lavé avec une solution saturée de sulfate de magnésium, dissous dans l'eau, encore reprécipité par saturation, lavé et redissous; la solution aqueuse est précipitée par l'acide acétique dilué; le coagulum lavé à l'acide étendu, puis à l'eau, est dissous dans l'eau de chaux et précipité une dernière fois par l'acide acétique. Ce dernier précipité, lavé à l'eau, est enfin redissous dans l'eau de chaux.

Sydney Ringer (2) précipite le lait par l'acide acétique, lave le coagulum à l'acide étendu, puis à l'eau, le broye au mortier avec du carbonate de chaux en poudre, épuise le mélange par digestion dans l'eau froide, puis filtre.

A. Schmidt soumet à une dialyse énergique le lait additionné de une à deux gouttes d'acide cyanhydrique au dixième (A. Gautier), de façon à éliminer le sucre et les sels, filtre le produit sur du papier épais et mouillé au préalable pour séparer les graisses, et obtient une solution de caséine aussi peu différente que possible de la caséine naturelle.

On peut encore précipiter le lait par le sulfate de magnésie ou le chlorure

(1) Halliburton, *Journ. of. physiol.*, t. XI, p. 448, 1890.
(2) Sydney Ringer, *Journ. of. Physiol.*, t. XI, p. 464, et *Jahresb. f. Thierch* , t. XX, p. 141, 1890.

sodique ajoutés jusqu'à saturation, laver le caillot avec la solution saline saturée, puis le traiter par l'eau distillée qui dissout la caséine grâce à la petite quantité du sel retenu; on filtre pour séparer les graisses, et soumet le liquide à la dialyse, ou bien le précipite par l'acide acétique et redissout le coagulum lavé dans un carbonate alcalin ou le sesquicarbonate d'ammonium (A. Béchamp).

2° *Caséine coagulée.* — Le lait de vache étendu de 4 volumes d'eau est additionné d'acide acétique, de façon que le mélange contienne de 0,075 à 1 p. 100 d'acide au maximum. Le précipité de caséine, lavé rapidement à l'eau par décantation, est exprimé, puis trituré aussi finement que possible, et dissous dans la soude très diluée en quantité telle que la réaction finale soit neutre ou à peine alcaline. On étend d'eau et précipite de nouveau par l'acide acétique. Le précipité lavé est soumis de nouveau à une redissolution dans la soude et à une précipitation acétique. Le dépôt, lavé à l'eau, est trituré par fractions avec de l'alcool à 97° jusqu'à *émulsion* très fine, lavé sur filtre très rapidement à l'alcool et à l'éther. Le produit final, exprimé, est trituré dans un mortier jusqu'à dessiccation complète, et enfin débarrassé par le vide des dernières traces d'éther. Dans ce procédé, dû à Hammarsten (1), il faut n'employer que des quantités très faibles de soude dont tout excès risque de transformer la caséine en albuminate alcalin.

Composition. — La caséine ainsi préparée ne donne, à la calcination, aucun résidu appréciable, et contient, d'après Hammarsten (2):

Carbone	52,96
Hydrogène	7,05
Azote	15,05
Soufre	0,78
Phosphore	0,847

Elle contient donc du soufre et, en outre, du phosphore qui ne figure pas dans les anciennes analyses de Dumas et Cahours, Chittenden, Scherer, etc.

La caséine exempte de cendres, préparée par A. Béchamp (3), renferme en moyenne 0,752 de phosphore et 0,043 seulement de soufre p. 100.

Constitution chimique de la caséine

On a contesté à la caséine le caractère d'espèce chimique définie.

Danilewski et Radenhausen (4) ont d'abord considéré la caséine comme formée d'un mélange de *caséo-albumine* analogue ou identique à la sérumalbumine, et de *substances protalbiques* obtenues par l'action des alcalis plus ou moins dilués sur la caséine, solubles dans l'alcool à 50° centésimaux et très voisines des alcali-albumines ; puis Danilewski (5), se rangeant en partie aux idées de Hammar-

(1) Hammarsten, *Jahresb. f. Thierch.*, t. IV, p. 145, 1874, t. VII, p. 158, 1877.
(2) Hammarsten, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VII, p. 269.
(3) A. Béchamp, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVII, p. 1085, 1893.
(4) Danilewski et Radenhausen, *Jahr. f. Thierch.*, t. X, p. 186, 1880.
(5) Danilewski, *Zeitsch. f. phys. Ch.*, t. VII, p. 427, et *Jahr. d. Thierch.*, t. XIII, p. 17, 1883.

sten, admet dans la caséine la présence d'une *nucléo-albumine*, toujours accompagnée d'une substance protalbique qu'il nomme *nucléo-protalbine*.

Duclaux (1) considère également la caséine du lait non pas comme un principe unique, mais comme un mélange de trois modifications : caséine solide (traces), caséine à l'état colloïdal (caséine ordinaire des auteurs) et caséine dissoute (albumines diverses) qui sont en un état d'équilibre que peuvent modifier certains produits; ainsi, la caséase sécrétée par divers microbes augmente la proportion de caséine dissoute aux dépens de la variété colloïdale qui se transforme, au contraire, en caséine coagulée au contact de la présure ou des sels minéraux à saturation.

La caséine solide se sépare après un repos très prolongé du lait; elle reste avec la caséine colloïdale sur le filtre de porcelaine à travers lequel on fait passer, à l'aide de la trompe, les éléments solubles du lait, en particulier la caséine dissoute. A part ces différences dans l'état et les propriétés physiques, l'auteur n'en signale aucune dans les propriétés chimiques de ces trois variétés de caséine comparées sous le même état.

Hammarsten (2) s'est basé sur l'identité du degré d'acidité des diverses préparations de caséine pure ainsi que sur la substitution du calcium au sodium en quantité équivalente dans les combinaisons alcalines solubles de la caséine, pour affirmer, dès 1883, que la caséine est une espèce définie et non un mélange. Hammarsten et Lubavin (3) ont démontré ensuite que la caséine pure contient toujours la même proportion élevée de phosphore, qu'elle ait été obtenue après huit ou dix précipitations successives, ou par des précipitations fractionnées.

La caséine se distingue d'une façon absolument nette de l'alcali-albumine qu'on a voulu confondre avec elle ; en effet, tandis que la présure détermine la coagulation rapide à 37° de la solution calcique de caséine additionnée d'acide phosphorique, elle n'a pas la moindre action sur l'alcali-albumine dans les mêmes conditions.

La caséine, mise en digestion dans un suc gastrique artificiel, à 37°, abandonne un résidu insoluble de nucleine et donne une solution de caséine-peptone ; d'autre part, l'ébullition prolongée avec l'eau lui enlève, comme à la nucleine elle-même, une notable partie de son phosphore sous la forme d'acide phosphorique. Tous les faits ont conduit Hammarsten à envisager la caséine comme une nucléo-albumine, combinaison d'une matière albuminoïde avec la nucleine, ce qui l'a fait ranger, par Drechsel, dans la classe des *protéides*, c'est-à-dire des substances dédoublables en une matière albuminoïde proprement dite et en une autre substance.

Cette manière de voir n'est pas adoptée par A. Gautier (4), qui se base sur l'extrême variabilité, de 1 à 6 p. 100, du poids de nucleine que l'on peut extraire des caséines précipitables par les acides, pour considérer cette nucleine comme une impureté résultant du mélange, avec les vraies caséines, d'une proportion variable

(1) Duclaux, *C. R. Acad. des Sc.*, t. XCVIII, p. 373, 438, 526, 1884.
(2) Hammarsten, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. VII, p. 227 et 266, 1883.
(3) Lubavin, *Jahresb. f. Thierch.*, t. IX, p. 131, 1879.
(4) A. Gautier, *Ch. biologiq.*, 1892, p. 131.

de nucléo-albumine provenant des noyaux cellulaires. L'objection de Gautier nous paraît peu en harmonie avec les résultats obtenus par Hammarsten et Lubavin, relativement à la constance de la proportion de phosphore assez élevée que contient la caséine pure ; puis nous verrons, ailleurs, que la nucleine d'abord formée aux dépens de la caséine se redissout sous l'influence prolongée d'un suc gastrique très actif (Salkowski, voir p. 1187), ce qui explique les variations observées par A. Gautier.

Propriétés. — La caséine coagulée de Hammarsten est une poudre blanche, très fine, qui peut être portée à 100° sans perdre aucune de ses propriétés. Elle rougit fortement le tournesol bleu; presque insoluble dans l'eau distillée (1gr,0005 p. 1000), elle se dissout plus ou moins rapidement dans les solutions plus ou moins étendues d'alcalis, de carbonates et phosphates neutres alcalins ; ces solutions de *caséinates alcalins* sont neutres à la phtaléine et même acides au tournesol. La caséine se comporte donc comme un acide faible ; aussi, quand on la délaye dans l'eau contenant un carbonate terreux en suspension, se dissout-elle en déplaçant l'acide carbonique. Elle se dissout également dans l'eau de chaux ou de baryte, et la solution peut être additionnée d'acide phosphorique dilué jusqu'à neutralisation et même jusqu'à faible réaction acide, sans qu'il se précipite de phosphate de chaux; caséine et phosphate de chaux forment donc une sorte de combinaison soluble ou, du moins, se maintiennent réciproquement en solution.

Les solutions alcalino-terreuses de caséine sont précipitées par l'alcool (caséate de magnésium, de Millon et Commaille) ; les solutions alcalines font double décomposition avec les sels métalliques et donnent des caséates métalliques diversement colorés et souvent solubles dans un excès de base ou de sel métallique.

Suivant A. Béchamp, la solution de caséine dans le carbonate d'ammoniaque a un pouvoir rotatoire, pour la teinte sensible, de — 130°.

La solution sodique possède un pouvoir rotatoire moléculaire de $\alpha_{[D]} = -76°$, lequel augmente avec la concentration de l'alcali, jusqu'à ce que la caséine soit transformée en alcali-albumine.

Délayée dans l'eau en bouillie épaisse et chauffée au bain-marie, la caséine se ramollit vers 75° et devient molle à 90°; à ce moment, le litre d'eau dissout 2gr,37 de cette substance.

Les solutions alcalines ou terreuses de caséine peuvent être portées à 100° sans se coaguler ni donner autre chose qu'une membrane superficielle comme le lait ; elles ne se précipitent qu'à 130-150°, quand on les chauffe en tube scellé, en se dédoublant comme sous l'influence de la présure (Hammarsten) (1).

Si la caséine n'est pas coagulée à la température de 100°, elle devient plus résistante à l'action des ferments solubles et, par suite, plus difficilement digestible; et dans le lait, elle entraîne aussi une digestibilité plus laborieuse des corps gras, d'où l'avantage d'employer, pour la stérilisation du lait, un autre moyen que la chaleur (Leeds) (2).

(1) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. IV, p. 154, 1874.
(2) Leeds, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 173, 1892.

Une solution neutre de caséine, additionnée de sulfate de magnésium ou de chlorure de sodium, portée à 50°, acquiert une opalescence qui disparaît par le refroidissement; si l'on chauffe de nouveau jusqu'au-dessus de 80°, l'opalescence augmente, mais ne disparaît plus par le refroidissement (Dogiel).

Les acides étendus, minéraux et organiques, précipitent la caséine de ses solutions dans les alcalis; mais un excès d'acide redissout le précipité. Pour précipiter la caséine du lait étendu d'eau, il faut plus d'acide acétique que d'acide chlorhydrique, ce qui tient à une propriété spéciale des acétates alcalins. Les sels alcalins retardent, en effet, la précipitation de la caséine par les acides, en la maintenant en dissolution, mais seulement quand elle vient d'être mise en liberté et non plus quand elle s'est coagulée en flocons ou en grains compacts ; or, parmi eux, les acétates se montrent plus actifs que les chlorures.

La caséine coagulée par les acides minéraux les retient très énergiquement et ne les cède qu'à des lavages prolongés.

La saturation des solutions de caséine par les sels alcalins, sulfates de soude, d'ammonium, de magnésium et surtout chlorure de sodium, détermine sa précipitation ; le lait se comporte de même, et le précipité se redissout dans l'eau pure.

La caséine, bouillie avec l'acide chlorhydrique très étendu, ne se transforme que très lentement en acide-albumine, tandis que les alcalis dilués et chauds l'attaquent, au contraire, très rapidement et lui font perdre la propriété d'être coagulée par la présure (Lundberg) (1).

La caséine, dissoute dans un suc gastrique artificiel et abandonnée à 37-40°, prend en quelques heures l'apparence d'un empois étendu d'eau et laisse déposer d'abondants flocons de nucleine, tandis que la solution renferme la caséine-peptone.

Basicité variable de la caséine. — La caséine forme, avec les bases, des sels qui renferment des proportions différentes d'une même base; tandis que tous ces sels sont alcalins au tournesol, certains sont acides à la phtaléine du phénol, et ces derniers contiennent des proportions de bases moindres que ceux qui sont neutres à la phtaléine. Courant (2), qui a fait ces observations, prenant comme exemple les combinaisons de la caséine avec la chaux, propose de désigner par la dénomination de *caséine tricalcique* celle qui est neutre au tournesol et de nommer les autres combinaisons acides à la phtaléine, *caséine dicalcique* et *caséine monocalcique*. La dissociation de ces combinaisons par l'eau, en particulier de la caséine dicalcique, est une preuve que la caséine libre est un acide faible sans affinité bien grande.

Action de la présure sur la caséine. — La présure coagule la caséine telle qu'elle existe dans le lait, qu'elle soit en solution neutre, acide ou alcaline; cette action est donc bien distincte de celle des acides, et cependant le lab agit d'autant plus vite et à une température d'autant plus basse que la réaction du

(1) Lundberg, *Jahr. f. Thierch.*, t. VI, p. 11, 1876.
(2) Courant, *Pflüger's Archiv*, t. L, p. 109, 1891.

milieu est plus acide. Mais si l'acidité devient trop forte, l'acide seul détermine la coagulation, et le caséum n'est plus le même que celui que donne le ferment.

Un fait essentiel, dans l'action de la présure sur la caséine du lait, a été découvert par Hammarsten (1); c'est la nécessité de la présence des sels de chaux pour obtenir la coagulation. En effet, tandis que le lait fortement dialysé n'est plus modifié par la présure, celle-ci reste sans action sur la solution de la caséine dans un alcali ou un phosphate alcalin. Mais que l'on sature par l'acide phosphorique à 0,5 p. 100 la solution du caséinogène dans l'eau de chaux, le liquide obtenu qui retient le phosphate de chaux en dissolution grâce à la caséine, est coagulé par la présure, et même plus rapidement que le lait (Halliburton) (2).

On comprend, dès lors, pourquoi la caséine du lait coagulée par un acide et redissoute dans un alcali est encore coagulée par la présure et ne devient incoagulable qu'après des précipitations réitérées et des lavages à l'acide (A. Schmidt) qui lui ont enlevé tous les sels de chaux qu'elle retenait énergiquement. C'est pour la même raison que la caséine précipitée par saturation à l'aide du sel marin qui contient toujours de la chaux, donne également une solution très sensible à l'action de la présure, mais qui perd cette sensibilité en même temps que les sels que lui enlève la dialyse, et la reprend par addition, au liquide, des eaux de diffusion concentrées par évaporation.

Hammarsten (3) a prétendu que le caséinogène naturel du lait soumis à l'action de la présure, en présence du phosphate de chaux du liquide, se dédouble en deux matières albuminoïdes. La première, de beaucoup plus importante et constituant le caséum, est la *paracaséine*, d'autant moins soluble dans l'eau que la solution primitive était plus riche en phosphate de calcium ; elle se distingue de la caséine en ce que, après extraction des matières minérales par les acides, sa solution alcaline ne retient pas en dissolution une forte proportion de phosphate de chaux et n'est pas coagulée par la présure. La matière albuminoïde soluble qui reste dans le petit-lait où elle ne préexistait pas, *protéine* du sérum, est une poudre blanche, soluble dans l'eau, donnant les réactions de la peptone, mais ne contenant que 13 p. 100 d'azote.

Eugling (4), ayant observé que le sérum de lait frais obtenu avec l'alcool ou le sel marin pur ne contient pas de chaux précipitable par l'oxalate d'ammonium, admet que la présure provoque une décomposition du phosphate tribasique de chaux uni à la caséine : le caséinogène naturel du lait, combinaison soluble de caséinate alcalin et de phosphate de chaux non précipitable par l'oxalate d'ammonium, est décomposé par le lab avec perte d'une partie de chaux qui est devenue précipitable du sérum au moyen du réactif oxalique.

Suivant Courant (5), la solution de caséine dicalcique, en présence de sels terreux, donne, au contact du lab, un précipité qui entraîne la base et qui contient la caséine dont la solubilité est diminuée par la présence des sels alcalino-

(1) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. VII, p. 163, 1877.
(2) Halliburton, *Journ. of. physiol.*, t. XI, p. 448, *Jahr. d. Thierch.*, t. XX, p. 142, 1890.
(3) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. IV, p. 135, 1874.
(4) Eugling, *Jahr. f. Thierch.*, t. XV, p. 181, 1885.
(5) Courant, *Pflüger's Arch.*, t. L, p. 109, 1891.

terreux. Si l'on fait agir le lab sur un mélange de caséine dicalcique et d'un sel neutre qui montre une réaction aussi alcaline au tournesol qu'acide à la phtaléine, on constate que le petit-lait est neutre aux deux réactifs, ce que l'auteur interprète en disant que la caséine s'est précipitée avec toute la quantité de chaux qu'elle contenait quand elle se trouvait en dissolution ; cette conclusion est en désaccord avec l'explication précédente de Eugling.

Sydney Ringer (*J. of. physiol.* t. XI, p. 664, et *J. Th.* 1890, p. 141), a étudié le rôle spécial que jouent les sels de calcium dans la coagulation de la caséine et du lait. Une solution dans l'eau de chaux de caséine préparée à l'aide du lab, additionnée goutte à goutte de chlorure ou de nitrate de calcium à 10 p. 100, donne, entre 40 et 70°, un trouble, puis un coagulum qui disparaît partiellement ou en totalité par le refroidissement ; l'addition de neuf à dix gouttes à dix centimètres cubes de solution de caséine détermine déjà un coagulum à la température de la chambre ; si l'on chauffe à 80 ou 90°, le trouble ne disparaît plus par le refroidissement.

La solution de caséinogène préparée par trituration du caséum du lait avec le carbonate de calcium (p. 1177) se comporte comme le lait naturel, c'est-à-dire que l'addition de chlorure de calcium ne provoque pas de coagulation à froid, mais seulement à chaud, et à une température d'autant plus élevée qu'il y a moins de sel ajouté ; le mélange de dix centimètres cubes de lait avec trois gouttes de sel calcique se prend en gelée à 70-75°, et, avec une seule goutte, ne donne rien à l'ébullition. Le précipité obtenu dans ces conditions est constitué par le caséinogène ; car il se redissout dans le sel marin qui empêche la coagulation du lait et du caséinogène par le chlorure de calcium, et n'entrave pas celle de la caséine.

La solution de caséinogène additionnée encore de chlorure de calcium est coagulée à froid par le lab, et le caillot est constitué, cette fois, par la caséine insoluble dans le sel marin. Il résulte de ce dernier fait que la présence de l'acide phosphorique n'est pas nécessaire pour assurer la coagulation du caséinogène par le lab, et que les sels solubles de calcium suffisent pour cela.

L'auteur (1) a observé également que la solution du caséinogène parfaitement privé de chaux est transformée, par la présure, en caséine, même en l'absence de chlorure sodique, mais n'est pas précipitée.

Arthus et Pagès (2) ont étudié également les conditions de la coagulation de la caséine. Après avoir d'abord confirmé l'opinion de Hammarsten et de S. Ringer, que le caséinogène est modifié mais non coagulé par le lab-ferment en l'absence de tout sel de chaux, par exemple après leur élimination par l'oxalate de potassium neutre à la température de 38°, ils ont démontré que la présure est suractivée par la présence des acides dilués, de l'acide carbonique, des sels terreux, atténuée ou paralysée par le froid, les alcalis libres et les bicarbonates alcalins. Ils ont trouvé que la précipitation du caséinogène dans le lait, au moyen du lab, est entravée non seulement par les oxalates, mais aussi par les fluorures alcalins et les savons qui n'agissent comme les premiers qu'en précipitant la chaux ; car on restitue au liquide sa coagulabilité en lui ajoutant une quantité

(1) Sidney Ringer, *J. of. physiol.*, t. XII, p. 164, et *Jahr. f. Th.*, 1891, p. 138.

(2) Arthus et Pagès, *Arch. de physiol. norm. et path.*, t. XXII, p. 331 ; *C. R. Soc. de Biol.*, t. XLIII, p. 131 ; *Jahr. f. Th.*, 1890, p. 140 et 1891, p. 139.

équivalente de chlorure de calcium. Les sels de baryum, strontium, magnésium, peuvent jouer le même rôle que ceux de calcium dans la coagulation du caséinogène, ainsi que l'a démontré Lundberg; l'acide carbonique seul, ou avec les chlorures et phosphates alcalino-terreux, favorise l'action du lab-ferment. L'ébullition préalable du lait ralentit la coagulation de huit à dix minutes, par suite du dégagement du gaz carbonique et de la précipitation de la chaux; car elle se produit aussi vite qu'avant l'action de la chaleur si l'on fait passer un courant de gaz carbonique dans le lait refroidi. La chaleur détermine aussi la formation d'un savon calcaire insoluble, par suite d'une saponification partielle des graisses. Le caséum du lait bouilli (Hoffmann, Eugling, etc.), ainsi que celui du lait étendu d'eau et chargé de gaz carbonique, est plus volumineux, plus mou, formé de flocons beaucoup plus fins que celui du lait crû ou qui est formé en présence des acides et des sels terreux, lequel est compact et tenace.

Tandis que la caséine du lait précipitée par l'alcool ou le sel marin contient 100 d'acide phosphorique pour 118 de chaux, rapport à peu près le même que dans le phosphate tribasique de chaux, la caséine du lait cuit ne contient plus que 101 de chaux pour 100 d'acide phosphorique. Cette mise en liberté de chaux ou d'alcali des phosphates alcalins (dont Ph^2O^5 se porterait sur la combinaison phosphato-calcique de la caséine) détermine la production d'une combinaison protéique alcaline qui enraye l'action de la présure et dont l'effet est annihilé par l'addition, au lait cuit, de $0^{gr},20$ d'acide phosphorique par litre ou d'une quantité équivalente d'un autre acide (Eugling, cité par Schutzenberger) (1).

La coagulation du lait par le lab est ralentie par la présence de la salive crue ou cuite, ce qui paraît indiquer l'intervention de l'alcali de cette sécrétion ; le caséum formé est mou, poreux et peu contractile (Arthus et Pagès).

Pour Arthus et Pagès, la présure, en agissant sur le caséinogène, la décompose en caséum ou caséine coagulée, et en deux matières albuminoïdes qui restent dans le petit-lait; l'une, qu'ils nomment *caséogène* (2), est coagulable vers 80°; l'autre est une *albumose* non précipitée par l'acide acétique, l'acide carbonique, le chlorure sodique à saturation, mais par le sulfate d'ammonium solide; elle est coagulée en partie par la chaleur à 100°, complètement après addition de chlorure de calcium en assez forte proportion.

Ce qui démontre, d'après les mêmes auteurs, que la coagulation du lait dans l'estomac est bien due à l'action du lab-ferment et non de l'acide, c'est que le sérum renferme leur lactalbumose; on pourrait même suivre dans l'estomac les modifications qu'éprouve la caséine du lait avant la coagulation.

Le colostrum naturel, qui n'est pas coagulé par le lab, même à 40°, devient coagulable dès qu'on l'additionne de sel de chaux; un mélange de dix centimètres cubes de colostrum avec un centimètre cube de chlorure de calcium à 1 p. 100 est caillé par le lab en dix minutes.

La coagulation du colostrum, que l'on observe dans l'estomac des jeunes animaux, résulte sans doute de l'apport des sels calciques qui lui sont indispensables pour se produire, soit par la salive, soit par le suc gastrique; plus le flux

(1) Schutzenberger, *Chimie générale*, t. IV, p. 283.
(2) Arthus et Pagès, *Arch. de physiol. norm. et path.*, t. XXII, p. 540, 1890.

de salive dans l'estomac est considérable, plus mou est le caséum et plus rapidement il est décomposé (Arthus et Pagès).

Duclaux (1) a protesté contre les théories qui admettent le dédoublement de la caséine, dans la coagulation par le lab, avec production de caséum et d'albumine soluble (Hammarsten, Arthus et Pagès). Dès 1883, il faisait remarquer que, si l'on filtre sur la porcelaine dégourdie du lait frais et du lait coagulé, le filtratum renferme, dans les deux cas, autant d'albumine, ce qui prouve que la coagulation ne détermine aucunement la production d'une nouvelle matière soluble. Il ajoutait aussi que, dans la formation du caséum, le phosphate de chaux qui est en suspension dans le lait ne se combine pas à la caséine, mais est entraîné mécaniquement, de telle sorte que la proportion de sel de chaux dissous dans le lait est la même après qu'avant la coagulation.

Métacaséine. — Kühne a observé que l'extrait du pancréas de bœuf coagule le lait, comme la présure; Roberts (2) a vérifié l'exactitude du fait pour l'extrait pancréatique du bœuf, du porc et du mouton, et montré que cet extrait transforme rapidement la caséine du lait en une modification soluble et coagulable à chaud, qu'il a nommée *métacaséine*.

Sydney Edkins (3) a étudié les conditions précises de la production et les caractères de cette métacaséine; il a, tout d'abord, constaté que l'action coagulante de l'extrait du pancréas est suractivée par le chlorure de sodium et le sulfate de magnésium, ce qui est d'accord avec l'observation de Meyer et Hammarsten que le chlorure de sodium à 1 p. 100 accélère l'action de la présure; la solution de caséine pure préparée par le procédé de Hammarsten dans l'eau de chaux, neutralisée par l'acide phosphorique, est également coagulée par l'extrait pancréatique.

Le lait n'est coagulé que par un extrait pancréatique très atténué; de même, la métacaséine ne prend naissance qu'au contact d'un extrait du pancréas ou dilué, ou vieux, ou atténué par l'action de l'acide chlorhydrique. Cette production, qu'accélère l'addition de très petites quantités de chlorure de sodium, résulte de l'intervention d'un ferment; car l'extrait pancréatique bouilli est devenu absolument inactif. La trypsine pure de Kühne ne provoque jamais la coagulation du lait, qu'elle soit en solution concentrée ou étendue; mais cette dernière donne cependant naissance à la métacaséine, tandis que la solution concentrée, comme l'extrait pancréatique très actif, transforme trop rapidement la caséine en peptone.

Le lab de l'estomac, très dilué, donne également de la métacaséine qui n'est autre que le *caséogène* de Arthus et Pagès; et il se produit, en outre, une albumose qui reste également en solution dans le petit-lait.

La métacaséine est caractérisée non seulement par sa coagulation à chaud, mais par la précipitation de sa solution par addition d'un égal volume de solution saturée de chlorure sodique, de sulfate de magnésium, ou d'acide chlorhy-

(1) Duclaux, *Ann. d. l'Instit. Pasteur*, t. VII, p. 2, 1894.
(2) Roberts, *Jahr. f. Thierch.*, t. IX, p. 224, 1879.
(3) Sydney Edkins, *Journ. of physiol.*, t. XII, p. 193, et *Jahr. d. Thierch.*, 1891, p. 136.

drique à 0,5 p. 100 dont il faut une quantité beaucoup plus faible que pour précipiter la caséine non modifiée. Le produit précipité par le chlorure de sodium, lavé avec la solution salée à demi-saturée, se dissout en partie dans l'eau et peut être purifié par précipitation acétique et redissolution calcique; cette dernière solution ne coagule pas par le lab, même après addition d'acide phosphorique, mais précipite déjà, à froid, par le chlorure de calcium.

Le petit-lait, débarrassé de la métacaséine par addition très ménagée d'acide chlorhydrique dilué, puis saturé par le chlorure de sodium ou le sulfate de magnésium, laisse précipiter, cette fois, la *lactalbumose*.

État physique de la caséine dans le lait

La plupart des auteurs admettent que la caséine se trouve dissoute, dans le lait, à l'état de caséate alcalin ou alcalino-terreux, probablement en combinaison avec le phosphate de chaux, puisque l'oxalate d'ammonium ne précipite qu'une trace de chaux; mais l'observation faite pour la première fois par Zahn, puis vérifiée par Kehrer, Duclaux, A. Gautier, etc., que la filtration du lait au moyen du vide ou d'un excès de pression sur une plaque poreuse en argile cuite (bougie de Chamberland) ne laisse passer qu'un liquide limpide, exempt de caséine, celle-ci restant sur le filtre mélangée à des corps gras, a conduit Duclaux à soutenir que la caséine n'est pas dissoute dans le lait, mais tenue en suspension à l'état de mucilage léger. A. Gautier (1) fait remarquer avec raison que, dans la filtration du lait à la bougie de porcelaine, il se dégage constamment des gaz et, en particulier, de l'acide carbonique; il en est de même, d'ailleurs, avec les solutions de caséine végétale; or il est possible et même probable que ce sont ces gaz qui maintiennent en dissolution le caséino-phosphate de chaux du lait.

Produits de dédoublement de la caséine

Des dédoublements de la caséine, deux seulement vont nous arrêter, celui qui aboutit à la mise en liberté de la *nucleine* phosphorée, et un autre processus découvert par Drechsel, qui donne naissance à deux bases créatiniques, la *lysatine* et la *lysatidine*.

1° ***Nucleine de la caséine, paranucleine.*** — Meissner avait observé, dans la digestion pepsique de la caséine, la formation d'un résidu insoluble auquel il donna le nom de dyspeptone. Lubavin (2) trouva que cette dyspeptone se compose de deux corps dont l'un est une nucleine, conclusion que Chittenden (3) a combattue encore assez récemment. Clara Wildenow (4) a extrait, de la caséine du lait précipitée par l'acide acétique et purifiée, par le procédé général de prépa-

(1) A. Gautier, *Chim. biologiq.*, 1892, p. 714, 3e remarque.
(2) Lubavin, *Jahr. d. Thierch.*, t. I, p. 195, et Hoppe-Seyler, *Med. chim. Unters.*, p. 463.
(3) Chittenden, *Jahr. d. Thierch.*, t. XX, p. 18, 1890.
(4) Clara Wildenow, *Diss. inaug.*, Bern., 1893, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 16.

ration des nucleines, un résidu insoluble dans les acides, très soluble dans les alcalis et le carbonate de soude et riche en phosphore. La méthode d'Altmann ne lui a permis de constater, dans la dyspeptone de la caséine, la présence d'aucun corps identique à l'acide nucleinique ; car le produit obtenu était complètement précipité par l'acide acétique de sa solution alcaline. Ce composé contenant 3,86 p. 100 de phosphore et 0,13 p. 100 seulement de chaux, la majeure partie du phosphore ne peut être engagée que dans une combinaison organique, ce qui est contraire aux conclusions de Chittenden : cette combinaison ne peut évidemment être qu'une nucleine, car un acide nucleinique serait beaucoup plus riche en phosphore ; la caséine est donc bien une nucléo-albumine, et l'on a donné à la nucleine qui en provient le nom de *paranucleine*.

La *paranucléine* ne contient pas tout le phosphore de la caséine, mais seulement 15 p. 100, le reste passant dans les liquides de la digestion gastrique ; aussi, la caséo-albumose précipitée de la solution par le sulfate d'ammonium, renferme-t-elle une forte proportion d'acide phosphorique qu'elle perd par l'ébullition avec le carbonate de baryum (Salkowski) (1).

Ces résultats ont été confirmés par Moraczewski, qui a trouvé que la paranucleine contient de 6 à 60 p. 100 seulement du phosphore total de la caséine, suivant que la digestion dans le même suc gastrique a été prolongée (cinq jours) et en solution étendue (0,7 de caséine p. 100), ou plus courte (deux jours) et en solution cinq fois plus concentrée (3,5 de caséine p. 100). D'ailleurs, la caséine du lait de femme contient du phosphore, bien qu'elle soit exempte de nucleine (Moraczewski) (2).

Salkowski et Hahn (3) ont reconnu que les produits solubles de la digestion pepsique ne renferment pas le phosphore sous la forme d'acide orthophosphorique, ainsi que l'admet Szontagh, sauf dans le cas d'une digestion très prolongée en liquide très dilué (Moraczewski), mais à l'état d'acide métaphosphorique en combinaison organique précipitable, en même temps que la caséo-albumine, par le sulfate d'ammonium; cet acide se tranforme en acide ortho, par la digestion prolongée avec les acides étendus, par l'ébullition prolongée avec l'eau, et plus rapidement encore en présence des alcalis ou du carbonate de baryum.

Salkowski a découvert que la paranucleine, restée d'abord comme résidu d'une digestion de la caséine dans un suc gastrique très actif, se redissout à la longue et donne une solution limpide qui contient le phosphore sous la forme d'un composé organique soluble, vraisemblablement l'acide paranucleinique (Moraczewski conteste la dissolution *complète* de la nucleine). Il s'est associé avec Hahn (*loc. cit.*), pour déterminer les proportions variables de paranucleine persistante et insoluble et de caséo-albumine produites en faisant varier les conditions de la digestion pepsique de la caséine, au point de vue de la dilution, de la durée d'action et de l'activité de l'acide chlorhydro-pepsique ; le tableau suivant résume leurs résultats :

(1) Salkowski, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1893, nos 23, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 18.
(2) Moraczewski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XX, p. 28, 1894.
(3) Salkowski et Hahn, *Pflüger's Archiv*, t. LIX, p. 225, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 213, 1894.

CONDITIONS de la DIGESTION	PRINCIPES	PROPORTION par rapport à 100 de caséine	QUANTITÉ DE PHOSPHORE y contenue	PROPORTION RELATIVE de Ph dans le produit de la digestion
Défavorables...	Paranucleine.	18,5 à 21,05	2,11 à 2,27	41,2 à 52,5 0/0
	Caséo-albumose	81,5 à 78,95	0,51 à 0,59	58,5 à 47,5
Favorables	Paranucleine.	6,7 à 6,8	0,52 (?) à 2,41	4,3 à 19,0
	Caséo-albumose	93,2	0,14 à 0,87	95,7 (?) à 81

. La paranucleine contient donc non pas 4,6 p. 100 de phosphore, comme l'avait trouvé Lubavin, ni 3,85 (Clara Wildenow), mais seulement 2,11 à 2,41.

Les expériences de Kossel et autres ayant démontré l'action bactéricide des acides nucleiniques, c'est à celui qui provient de la caséine dans la digestion gastrique naturelle que l'on doit sans doute, suivant Salkowsky, attribuer l'effet antiseptique de la diète lactée sous l'influence de laquelle les fermentations intestinales sont réduites au minimum, effet que l'on avait attribué d'abord à la lactose (Winternitz) (1). La redissolution de la paranucleine, découverte par Salkowski, explique la variabilité des poids de nucleine laissées par les caséines, variabilité sur laquelle A. Gautier s'est appuyé pour prétendre que la caséine n'est pas une nucléo-albumine définie (p. 1179).

2° ***Lysatine et dérivés.*** — Drechsel (2) a étudié les produits de dédoublement de la caséine maintenue en ébullition pendant trois jours dans l'acide chlorhydrique, en milieu hydrogénant (étain); la réaction terminée sans dégagement de gaz carbonique, on sépare les acides amidés par les procédés habituels, et l'on traite les eaux-mères par l'acide phosphotungstique qui donne un précipité volumineux, mélange de plusieurs bases qu'on arrive à séparer à l'état de chloroplatinates ou de nitrates doubles.

Drechsel a réussi à isoler ainsi les bases suivantes : $C^7H^{14}Az^2O^2$ et $C^8H^{16}Az^2O^2$, homologues l'une de l'autre, et $C^6H^{13}Az^3O^2$. La dernière, retirée des eaux-mères des précédentes au moyen du nitrate d'argent avec lequel elle forme le sel double $C^6H^{13}Az^3O^2.AzO^3H.AzO^3Ag$, contient probablement une molécule d'eau de cristallisation. Drechsel a donné, à cette base, le nom de *lysatine* et, à son anhydride, celui de *lysatidine;* ces deux bases sont respectivement homologues de la créatine et de la créatinine, ainsi qu'il ressort des formules ci-dessous :

$C^4H^9Az^3O^2$ Créatine.	$C^4H^7Az^3O$ Créatinine.
$C^6H^{13}Az^3O^2$ Lysatine.	$C^6H^{11}Az^3O$ Lysatidine.

De même que la créatine, la lysatine se dédouble sous l'influence des bases (baryte) avec production d'urée; et, comme elle a pris naissance dans un milieu

(1) Winternitz, *Zeitsch. f. physiol., Ch.*, t. XVI, p. 460, 1892.
(2) Drechsel, *Journ. f. prakt. Ch.* (2), t. XXXIX, p. 425, 1889, et *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, t. XXIII, p. 3096, 1890.

réducteur, à l'abri de tout phénomène d'oxydation, la *formation de l'urée* aux dépens des matières albuminoïdes *par un processus d'hydratation*, est ainsi démontrée ; il doit en être de même dans l'économie animale, et l'auteur a calculé, d'après ses résultats et ceux de Schutzenberger, que sur 100 parties d'albumine décomposée dans l'organisme, 38 parties seulement fournissent ainsi de l'urée sans oxydation.

Drechsel (1) a donné, plus tard, à la première des bases qu'il a obtenues par le dédoublement de la caséine, la dénomination de *lysidine*, avec la formule rectifiée $C^6H^{14}Az^2O^2$ qui en fait l'homologue immédiatement supérieur de l'ornithine $C^5H^{12}Az^2O^2$; et, en traitant les eaux-mères de la lysidine par le chlorure de benzoyle en présence de la soude, il a pu en retirer uue benzoyllysidine, présentant une grande analogie avec l'acide ornithurique.

CASÉINE DU LAIT DE FEMME

Tandis que la caséine du lait de vache est précipitée complètement par la saturation du liquide au moyen soit du chlorure de sodium, soit du sulfate de magnésium, celle du lait de femme n'est pas précipitée par le chlorure de sodium, mais en revanche le sulfate de magnésium la précipite plus facilement que celle des ruminants. On a cru longtemps que les acides coagulaient par la caséine du lait de femme ; Pfeiffer et Schmidt ont montré qu'ils se comportent à son égard comme avec la caséine du lait de vache, mais que le coagulum, formé de flocons très fins et très mous, se redissout, avec la plus grande facilité, dans le moindre excès d'acide ; le meilleur moyen de précipiter toute la caséine du lait de femme, il est vrai avec les autres matières albuminoïdes, consiste à additionner le lait préalablement neutralisé par l'acide chlorhydrique, de deux volumes d'alcool.

La caséine ainsi obtenue est blanche, volumineuse, légèrement acide ; au contact de l'eau, elle gonfle considérablement et semble se dissoudre ; elle se dissout très facilement dans les acides dilués.

La différence dans la facilité de coagulation et l'aspect des flocons de caséine des deux laits tient, comme l'a établi Dagiel, à une proportion différente des sels qu'ils renferment ; nous verrons, en effet, que le lait de femme contient seulement $\frac{1}{6}$ de la quantité de chaux du lait de vache. Si l'on additionne le lait de femme de la quantité des sels calcaires qui lui manque pour le rendre semblable au lait de vache, la coagulation par l'acide acétique s'effectue plus facilement, les flocons de caséum sont aussi gros que ceux du lait de vache, quoique un peu moins compacts, pas plus sensibles à l'action d'un léger excès d'acide, et le petit-lait est parfaitement limpide ; inversement, avec la caséine du lait de vache à laquelle on enlève une partie de ses sels au moyen des acides, on peut reconstituer un lait de même teneur saline que celui de la femme et coagulé, comme ce

(1) Drechsel, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 9, 1892.

dernier, par les acides, en petits flocons mous extrêmement sensibles au moindre excès d'acide.

Courant (1) explique tout autrement les différences dont il s'agit; ayant remarqué que la coagulabilité d'une solution de caséine dicalcique décroit par l'addition d'eau de chaux, il admet que la façon dont s'effectue la coagulation du lait de femme est attribuable à ce que sa caséine est plus riche en chaux que celle du lait de vache. On peut donc rendre la coagulation du lait de vache semblable à celle du lait de femme par addition d'eau de chaux. L'auteur a constaté que cette addition d'eau calcique au lait de vache est suivie d'heureux effets dans le catarrhe gastro-intestinal des nourrissons, avec correction de la saveur par du sucre (80 centimètres cubes de lait pour 15 à 20 centimètres cubes d'eau de chaux).

Il semblerait donc que la différence entre les deux caséines de vache et de femme ne tienne qu'à des divergences dans la proportion des éléments salins du lait ; cependant, les peptones qui résultent de la digestion pepsinique du lait de femme et de celui de vache ont un pouvoir rotatoire bien différent :

Peptone du lait de femme : $2\alpha_{[D]} = -79°,5$
Peptone du lait de vache : $2\alpha_{[D]} = -53°,2$

aussi allons-nous démontrer maintenant que la constitution chimique des deux caséines n'est pas du tout la même, que celle du lait de vache renferme de la nucleine qui est absente de celle du lait de femme. Et, tout d'abord, voyons comment on peut préparer la caséine pure du lait de femme.

Préparation de la caséine du lait de femme

1° *Procédé de Makris* (2). — Le lait saturé de sulfate de magnésium solide est mélangé à 9 volumes de solution aqueuse saturée du même sel. La caséine se précipite en flocons qui entraînent les corps gras et qu'on recueille sur filtre. Le filtratum, additionné d'acide acétique, laisse précipiter l'albumine en présence du sel magnésien. Le précipité de caséine est lavé sur filtre avec la solution saturée de sulfate de magnésium, jusqu'à élimination du sucre, puis dégraissée par l'éther additionné d'un peu d'acide acétique, lavé ensuite à l'alcool, puis à l'eau tiède.

La caséine fraîche est grise, insoluble dans l'eau froide ou chaude, un peu soluble dans l'alcool, très soluble dans les alcalis ; elle retient 2 p. 100 de matières minérales, phosphates, sulfates. L'analyse élémentaire donne :

$$C = 52,35, — H = 7,21, — Az = 14,65 \text{ p. } 100.$$

(1) Courant, *Centralbl. f. Gynækol.*, t. XVI, p. 210, 1892.
(2) Makris, *Dissert. inaug.*, Strasbourg, 1876, d'après Schutzenberger, *Chim. génér.*, t. IV, p. 285.

2° *Procédé de Wroblewski* (1). — Le lait frais est additionné de sulfate d'ammonium dans la proportion de 600 grammes par litre ; le précipité caséeux, recueilli sur filtre, est lavé à deux reprises avec une solution du sel ammoniacal à 30 p. 100, puis soigneusement broyé et réduit en poussière en ajoutant de petites quantités d'eau, étendu à trois quarts de litre et centrifugé. Le liquide opalescent est filtré sur toile épaisse, additionné de 400 centimètres cubes d'éther exempt d'alcool, et agité doucement, mais longtemps. L'éther s'empare des graisses; la solution aqueuse de caséine est filtrée, puis précipitée par 100 centimètres cubes d'acide acétique déci-normal. Le précipité est traité par 750 centimètres cubes de sulfate d'ammonium saturé, agité, lavé avec la solution à 30 p. 100 jusqu'à disparition de toute réaction acide, puis dialysé vigoureusement jusqu'à presque complète élimination des sulfates. Le produit est traité par la soude normale à 1 p. 100 ajoutée goutte à goutte jusqu'à dissolution complète du précipité et faible réaction alcaline, puis reprécipité par l'acide acétique déci-normal en léger excès, dialysé, lavé à l'alcool et à l'éther, et enfin séché.

Le produit analysé, contient:

$$C = 52,24, — H = 7,32, — Az = 14,97, — Ph = 0,68, — S = 1,117, — O = 23,66$$

valeurs très rapprochées de celles qu'à obtenu Makris, mais assez différentes, surtout pour le soufre, des nombres de Hammarsten relatifs au lait de vache. Cette caséine ainsi préparée retient 1 p. 100 de cendres, phosphate de chaux, traces de magnésium et de fer que l'on ne peut enlever d'aucune façon et au sujet desquelles l'auteur conclut qu'elles sont unies chimiquement à la caséine.

Les eaux-mères de la précipitation de la caséine par le sulfate d'ammonium, filtrées, puis saturées de chlorure sodique, donnent un nouveau précipité floconneux, blanc, qui, après purification, laisse une poudre blanche plus difficilement soluble dans les alcalis que la caséine de femme, en revanche plus facilement soluble dans l'acide chlorhydrique ; la digestion pepsinique la dissout intégralement sans laisser de résidu, et l'analyse élémentaire permettrait de leur assigner la formule $C^{150}H^{292}Az^{43}PhS^{6}O^{58}$ (Wroblewski).

Propriétés de la caséine du lait de femme. — La caséine de femme est grise, amorphe, insoluble dans l'eau qui la gonfle, plus difficilement soluble dans l'acide chlorhydrique dilué que la caséine de vache, plus facilement dissoute dans un petit excès d'acide acétique que celle-ci, soluble avec une très faible opalescence dans la potasse et les alcalis ainsi que les terres alcalines, précipitée de ses solutions par saturation à l'aide du chlorure de sodium, en flocons légers, très gonflés, alors que celle du lait de vache donne, dans les mêmes conditions, des flocons lourds et gros, adhérents aux parois du vase et s'agglomérant entre eux jusqu'à prendre le volume de grains de riz.

La différenciation de la caséine du lait de femme de celle de la vache, au point de vue de la présence ou de l'absence d'une nucleine, a fait l'objet des

(1) Wroblewski, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 211, 1894.

recherches récentes de Szontagh et de Wroblewski dont les résultats sont en parfaite harmonie. Biedert avait déjà attribué les caractères dissemblables des deux caséines à une constitution chimique différente; c'était également l'opinion de Hammarsten (1). Szontagh (2) a montré, dès 1892, que, tandis que la caséine de vache est une nucléo-albumine qui laisse, par une digestion gastrique, comme le lait lui-même, un résidu insoluble de nucleine dans la proportion de 7,3 à 12,37 p. 1,80, la caséine du lait de femme, précipitée par l'alcool, ne donne aucun résidu nucleinique et n'est, par suite, pas une vraie caséine.

Dans un nouveau et très intéressant travail sur la teneur en nucleine des deux laits, et les transformations de leur matière albuminoïde sous l'influence du suc pancréatique, le même auteur (3) a obtenu, tout d'abord, des résultats confirmatifs de ce que nous avons dit précédemment, puis des données nouvelles sur la digestion pancréatique des caséines. Les deux laits, traités par l'acide chlorhydrique, puis fortement étendus d'eau (10 à 20 volumes) et portés à 40°, donnent un coagulum sous l'influence d'un courant de gaz carbonique; dans le lait de femme, le précipité est en flocons très fins et paraît moins abondant que celui que donne l'alcool, tandis que les flocons sont plus gros pour le lait de vache. Le coagulum du lait de femme, lavé à l'eau, puis traité par l'alcool et l'éther, forme une poudre grisâtre, farineuse, que la pepsine chlorhydrique dissout sans laisser le moindre résidu, alors que la caséine de vache donne une proportion notable de nucleine insoluble. Les deux sortes de nucleine mises en digestion dans le suc pancréatique se dissolvent tout d'abord complètement, puis il se sépare du liquide une partie solide qui constitue un résidu définitif de la digestion. Ce résidu, toujours exempt de nucleine pour la caséine de femme, peut n'en pas contenir du tout avec la caséine de vache; car si la nucleine est réfractaire à l'action d'un suc pancréatique exactement neutralisé, elle est dissoute par l'alcali et d'autant plus que l'alcalinité du suc est plus forte; aussi les résidus de digestion pancréatique de la caséine varient-ils de quantité, d'aspect et probablement aussi de nature, suivant l'alcalinité du milieu.

Wroblewski (4) a observé également que, tandis que le produit de la digestion gastrique de la caséine de femme reste limpide, la caséine de vache donne un précipité floconneux, blanc, de *paranucleine* qui, après une digestion de six mois dans l'acide chlorhydrique, ne donne plus aucune réaction des matières albuminoïdes et s'est considérablement enrichie en phosphore. L'auteur en conclut, conformément aux théories de Liebermann, que la paranucleine du lait de vache est constituée par la combinaison d'une matière albuminoïde avec l'acide paranucleinique, lequel reste insoluble dans le liquide par une digestion prolongée de la paranucleine dans le milieu acide qui dissout la matière albuminoïde.

Moraczewski (5) a constaté que, malgré l'absence de nucleine dans les produits de la digestion gastrique du lait de femme, la caséine spéciale renferme

(1) Hammarsten, *Lehrb. d. physiol. Chem.*, Wiesbaden, 1891.
(2) Szontagh, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 168, 1892.
(3) Szontagh, *Ungar. Archiv f. Med.* 1894, Jahrg. III, et *Jahr. f. Thierch.*, 1894, p. 209.
(4) Wroblewski, *loc. cit.*
(5) Moraczewski, *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XX, p. 28, 1894.

néanmoins du phosphore ; c'est ce qui résulte, d'ailleurs, des analyses centésimales de Makris et de Wroblewski.

Matières albuminoïdes du petit-lait

Le petit-lait représente le lait débarrassé du caséum, et contient, par suite, la lactose et les sels qui étaient en solution dans le liquide entier ; mais, suivant son mode de préparation, il peut renfermer ou non des matières albuminoïdes restées en solution.

Le petit-lait obtenu à l'aide de la *chaleur et des acides* peut être considéré comme privé presque entièrement de substances protéiques. Tel, par exemple, le liquide obtenu par Radulescu (1) en chauffant cinq à dix-huit minutes, dans un bain-marie non bouillant, 100 centimètres cubes de lait additionné de 2 centimètres cubes d'acide acétique à 20 p. 100. Le sérum séparé par le simple repos du lait pur est limpide, verdâtre ; il est trouble et laiteux même après filtration, si le lait a été mouillé au préalable ; sa densité à la balance de Westphal n'est jamais inférieure à 1027 ; il donne un extrait sec de 6^{gr},3 à 7,5 p. 100, dont 0,22 à 0,28 p. 100 de corps gras.

Cependant, Hammarsten admet l'existence, dans cette sorte de petit-lait, d'une matière albuminoïde qu'il appelle *protéide* du petit-lait et qui, d'après Halliburton (2), serait très voisine du caséinogène auquel il ressemble par sa manière de se comporter sous l'influence de la chaleur ; mais il n'est pas précipité par l'acide acétique, ni coagulé par le lab, mais par l'alcool ou l'acide azotique ; le précipité nitrique, un peu soluble à chaud, ne se reforme pas par le refroidissement.

Le petit-lait obtenu par le *lab* dont l'action est si rapide, contient, outre la lactose et les sels, la *lactoglobuline* et la *lactalbumine ;* voici la composition, pour 100 parties, d'un tel petit-lait, d'après Fleischmann :

Substances albuminoïdes..	1,05	Sels minéraux..........	0,82
Corps gras...............	0,10	Acide lactique et pertes..	0,33
Lactose..................	4,40	Eau....................	93,30

Le sérum du lait caillé en quelques minutes par l'addition de présure sèche possède une densité qui varie de 1029 à 1031, soit en moyenne 1030 à 15° (1) et laisse de 6^{gr},7 à 7,1 d'extrait sec p. 100 (Lescœur) (3).

Nous allons dire quelques mots des matières albuminoïdes du petit-lait ; mais nous rappellerons que le procédé de séparation de ces matières entre elles et de

(1) Radulescu, *Jahr. f. Thierch.*, t. XX, p. 143, 1890 ; dans ses expériences, l'addition au lait de $\frac{1}{10}$ d'eau faisait baisser la densité du petit-lait de 0,0005 à 0,001, l'extrait de 0,3 à 0,5 et les graisses de 0,02 p. 100.

(2) Halliburton, *Journ. of physiol.*, t. XI, p. 448, 1890.

(3) Lescœur, *Rev. intern. des falsif. des denrées alim.*, t. VIII, p. 12, et *J. de pharm. et de Chim.*, 1895, t. I, p. 395 ; pour toute addition d'eau de 4 p. 100, la densité diminue de 0,01 et l'extrait de deux grammes au litre.

la caséine a été indiqué d'abord par Sebelien (p. 1176), et nous y adjoindrons le suivant dû à Arthus (1) :

Le lait frais est additionné de présure qui détermine la coagulation rapide de toute la *caséine;* le sérum filtré est saturé, à 15 ou 20°, de sulfate de magnésium ou de chlorure de sodium qui précipite la *globuline;* le liquide filtré, additionné d'une trace d'acide acétique et chauffé, laisse coaguler l'*albumine.*

LACTOGLOBULINE

La présence de la lactoglobuline en très petite quantité dans le lait, annoncée par Sebelien, contestée par Halliburton, affirmée de nouveau par Sebelien, a été confirmée par Hewlett (2), puis par Arthus (1). Cette lactoglobuline existe en plus forte proportion dans le colostrum (Halliburton). Sa solution dans le chlorure de sodium est coagulée par la chaleur entre 74 et 76°.

LACTALBUMINE

La présence de la lactalbumine dans le lait, déjà indiquée par Hoppe-Seyler, Pfeiffer, a été démontrée à nouveau par Sebelien, Halliburton, Arthus, etc.

Sebelien redissout dans l'eau le précipité que forme l'acide acétique dans la solution saturée de sel magnésien après élimination de la lactoglobuline, neutralise exactement, puis sature à nouveau de sulfate de magnésium et filtre le liquide, puis le reprécipite par l'acide acétique. Le précipité recueilli sur filtre, fortement exprimé, est redissous dans l'eau, soumis à une active dialyse, puis enfin filtré et précipité par l'alcool; le précipité, lavé à l'éther et desséché à l'air, se transforme en une poudre blanche, soluble dans l'eau.

Cette albumine se distingue absolument de l'albumine du sérum, d'abord par son pouvoir rotatoire

$$\alpha_{[D]} = -36,4 \text{ au lieu de } -56°,$$

puis par la température de coagulation; la solution aqueuse, aussi pauvre que possible en sels, devient déjà opalescente entre 62 et 67° et donne un coagulum à 72° ; la coagulation ne se produit plus qu'à 80-84°, si la dose de sel augmente dans le liquide. La solution aqueuse est précipitée par la saturation à l'aide du sulfate de soude à 30°.

(1) Arthus, *Arch. de physiol.*, t. XXII, p. 673, 1893.
(2) Hewlett, *Journ. of. physiol.*, t. XIII, p. 797, 1893.

La lactalbumine renferme

$$C = 52,19, — H = 7,18, — Az = 15,77, — S = 1,73 \text{ p. } 100.$$

D'après Béchamp, la solution de la lactalbumine dans le carbonate d'ammonium possède un pouvoir rotatoire différent, suivant qu'elle provient du lait de femme ou du lait de vache :

Lactalbumine de femme $\alpha[_D] = -75°$
— de vache $\alpha[_D] = -83°$ à $85°,6$

Lactoprotéine. — Millon et Commaille ont donné le nom de lactoprotéine à une substance qu'ils ont précipitée, à l'aide du nitrate mercurique, du petit-lait débarrassé de matières albuminoïdes par la coction en présence de l'acide acétique. Cette matière, incoagulable par la chaleur et les acides, précipitée par le tannin, le sous-acétate de plomb ammoniacal, les sels mercuriques, n'existe pas dans le lait frais, suivant Selmi, et ne paraît être qu'une leucéine résultant du dédoublement partiel des matières albuminoïdes par hydratation (Schutzenberger) (1).

Peptones. — La présence de traces de peptones dans le lait, indiquée autrefois, a été démontrée inexacte par Hofmeister, Hammarsten, Dogiel, Halliburton, qui n'en ont pas plus trouvé dans le lait de vache que dans celui de femme.

II. — Matière sucrée du lait

Les éléments hydrocarbonés du lait sont la lactose et une trace de dextrine signalée par A. Bechamp (2).

La lactose, sucre de lait, a été étudiée ailleurs. Esbach avait prétendu que le sucre de lait jouit de propriétés différentes, suivant les laits dont il provient ; Denigès (3) a fait justice de cette assertion, et démontré que la lactose est toujours identique à elle-même, qu'elle provienne du lait de femme, de vache, de jument, d'ânesse, de chèvre, de brebis ou de chienne.

L'alcool que A. Béchamp a signalé dans le lait de vache (0,5 p. 1000) et d'ânesse (1,2 p. 1000), à côté d'un peu d'acide acétique (0,36 p. 1000), paraît provenir, comme l'acide lactique, d'une fermentation de la lactose et ne pas préexister dans le lait absolument frais.

III. — Corps gras du lait

Les principes gras contenus dans le lait constituent, par leur agglomération, le **beurre** naturel **animal**. La composition du beurre varie légèrement pour chaque lait; celui de vache est naturellement le mieux connu ; Chevreul y avait trouvé 68 de margarine, 2 de butyrine, 30 d'oléine p. 100, avec une faible proportion

(1) Schutzenberger, *Chimie générale*, t. IV, p. 291.
(2) A. Béchamp, *Bull. de la Soc. chim.*, t. VI, p. 82, 1891.
(3) Denigès, *Journ. de Pharm. et de Chim.*, t. XXVII, p. 413, 1893.

de stéarine, caproïne et caprine. Après avoir établi que la margarine naturelle n'existe pas comme principe gras, Heintz a reconnu, dans le beurre, la présence de la palmitine et de l'oléine qui prédominent, avec un peu de stéarine, de myristine et de butyrine.

Le beurre de vache contient, d'après Duclaux : 93 p. 100 des trois principes gras les plus importants, palmitine, stéarine et oléine, 4,4 de butyrine, 2,5 de caproïne, 0,1 de capryline et de caprine et une faible quantité d'acide butyrique libre.

Le beurre, abandonné à l'air, absorbe de l'oxygène, mais ne dégage d'acide carbonique que très tard, en même temps qu'il se produit de l'acide formique. Le rancissement du beurre, dû à une saponification partielle des glycérides inférieurs sous l'influence de l'eau, ne paraît pas provoqué par des microbes, sauf quand le produit mal lavé renferme de la caséine; il est favorisé par l'air, la lumière et le contact des acides, arrêté ou retardé par les antiseptiques, le sel, le borax, et la simple fusion, avec filtration, pour séparer les corps gras de l'eau et de la caséine.

IV. — Matériaux salins du lait

Le lait contient de 2 à 7 p. 1000 de matières minérales, résidu de calcination composés de chlorures et phosphates alcalins, de phosphates alcalino-terreux et d'un peu de sulfates et d'oxyde de fer. Mais, à côté de ces composés minéraux, on a découvert, dans le lait, la présence de l'acide citrique sous forme de citrate de soude, lequel joue un rôle important dans le maintien en dissolution des phosphates terreux non combinés à la caséine, et sur lequel nous allons nous arrêter un instant.

ACIDE CITRIQUE

La présence de l'acide citrique dans le lait a été découverte par Henkel (1888); en évaporant le petit-lait neutralisé par l'eau de chaux, il a obtenu un précipité cristallin composé, pour les trois quarts, de citrate de chaux; le litre de lait de vache lui a donné de $0^{gr},9$ à 1 gramme d'acide citrique. Quelques années après, Henkel (2) confirmait ses premiers résultats et déclarait faire partie constituante du lait de vache l'acide citrique qu'il avait, d'ailleurs, fréquemment trouvé dans des dépôts cristallins spontanément formés dans le lait condensé, mais il n'admettait pas sa présence dans le lait de femme.

La même année, Scheibe (3) indiquait un procédé de dosage de l'acide

(1) Henkel, *Chem. Centralbl.*, t. XIX, p. 1561, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XVIII, p. 94, 1888.
(2) Henkel, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 129, 1891.
(3) Scheibe, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXI, p. 130.

citrique dans le lait, et reconnaissait sa présence constante non seulement dans le lait de vache, mais aussi dans celui de la femme, bien qu'en moindre quantité; le lait de chèvre lui en donnait de 1 gramme à $1^{gr},5$ par litre. Vaudin en a trouvé de 1 gramme à $1^{gr},5$ dans le lait de vache.

Extraction de l'acide citrique du lait. — On écrème, par la centrifugation, 20 litres de lait frais, puis les coagule par la présure; le sérum, filtré, est bouilli avec de l'oxyde de plomb, filtré, et précipité par l'acétate de plomb. Le précipité, lavé sur filtre, est ensuite délayé dans l'eau et décomposé par un courant de gaz sulfhydrique; le filtratum, évaporé dans le vide, laisse un résidu qu'on traite à 65° par l'éther et qu'on abandonne plusieurs jours au contact du dissolvant en agitant fréquemment; la solution éthérée, filtrée, est distillée, et le résidu aqueux, desséché à froid, donne des cristaux d'acide citrique qu'on purifie par de nouvelles cristallisations (Vaudin) (1).

Origine de l'acide citrique du lait. — Scheibe a institué un certain nombre d'expériences pour arriver à élucider la question de l'origine de l'acide citrique qui doit être envisagé comme un des éléments normaux du lait puisque, après avoir été trouvé dans le lait de vache (Henkel), de femme et de chèvre (Scheibe), il a été également retiré de lait de jument ($0^{gr},6$ à $0^{gr},8$ au litre, Vaudin).

Scheibe est arrivé, en suite de ses expériences, aux conclusions suivantes : l'acide citrique du lait ne tire pas son origine des acides organiques que peuvent renfermer les aliments végétaux; car il existe, en minime quantité il est vrai, dans le lait de femme; il n'augmente pas après l'ingestion d'acide citrique; il persiste dans le lait pendant le jeûne, dans l'alimentation extrêmement réduite, ou réduite à l'usage du pain, de la farine de froment ou de pois qui sont complètement exempts d'acide citrique.

Il ne provient pas davantage de la cellulose dissoute dans l'intestin des herbivores et des acides organiques auxquels elle donne naissance; on le trouve, en effet, dans le lait de la femme, et nous venons de voir que son excrétion persiste dans le jeûne ainsi qu'avec un régime de farineux. Scheibe en conclut que, de même que la caséine, la lactose et les corps gras, l'acide citrique doit être considéré comme un produit de sécrétion fabriqué de toutes pièces dans les glandes mammaires. Vaudin a une tendance à le faire dériver d'une modification chimique de la lactose dans les cellules glandulaires dont la *fonction citrogénique*, variable avec les espèces, a pour but d'assurer la solubilité partielle du phosphate de chaux contenu dans le lait.

Rôle physiologique de l'acide citrique dans le lait. — Le rôle de l'acide citrique, dans le lait, paraît intimement lié à la présence des phosphates terreux, ainsi qu'il résulte des recherches de Duclaux et de Vaudin.

On a vu précédemment que Duclaux (2) soutient que le caséum du lait

(1) Vaudin, *Ann. de l'Instit. Pasteur*, t. VIII, p. 502, 1894.
(2) Duclaux, *Ann. de l'Instit. Pasteur*, t. VII, p. 2.

entraîne le phosphate de chaux mécaniquement, et non à l'état de combinaison chimique, et que la richesse du petit-lait en sels calciques solubles est la même que celle du lait primitif. Il a analysé les cendres d'un lait entier de Norwège et du même lait filtré à la bougie de porcelaine, et obtenu, pour 100 centimètres cubes, les nombres suivants :

ANALYSE DES CENDRES D'UN LAIT DE NORWÈGE (DUCLAUX)

	LAIT ENTIER	LAIT FILTRÉ	DIFFÉRENCE, SEL EN SUSPENSION
Acide phosphorique Ph^2O^5...	0,213	0,088	0,125
Chaux CaO..................	0,178	0,051	0,127
Magnésie MgO..............	0,017	0,011	0,006
Alumine et oxyde de fer.....	0,005	0,002	0,003
Autres éléments............	0,339	0,302	0,037
TOTAL................	0,752	0,454	0,298

Ces résultats permettent d'en déduire, par le calcul, que les sels en suspension dans le lait sont formés de 0,235 de phosphate tricalcique, 0,013 de phosphate trimagnésien et 0,006 de phosphate de fer et d'alumine, soit en tout 0,254 de phosphates insolubles. Il y a un petit excédent de $0^{gr},007$ d'acide phosphorique appartenant, sans doute, à un phosphate soluble retenu par le caséum sur le filtre ; car, si on voulait l'attribuer à la caséine, celle-ci ne contiendrait que $0^{gr},75$ p. 1000 de phosphore, c'est-à-dire environ dix fois moins que ne l'admettent les divers auteurs. Des résultats analogues ont été obtenus avec d'autres échantillons de lait de vaches nourries comme d'habitude, ou fourragées avec addition de phosphates dont la présence n'a pas modifié sensiblement la teneur des cendres qui contenaient de $0^{gr},194$ à $0^{gr},227$ d'acide phosphorique pour $0^{gr},168$ à $0^{gr},189$ de chaux. Voici, d'ailleurs, les nombres très concordants fournis par l'analyse du lait d'animaux d'espèces diverses :

ORIGINE DE LA VACHE	CANTAL	NORWÈGE	NORMANDIE	VACHES FOURRAGÉES avec EXCÈS DE PHOSPHATES	
Phosphate tricalcique.....	0,337	0,329	0,311	0,336	0,350
Acide phosphoriq. en excès.	0,065	0,062	0,051	0,073	0,063
Autres sels..............	0,346	0,379	0,388	0,357	0,337
Cendres totales pour 100 ^{cc}.	0,748	0,750	0,750	0,766	0,750

L'auteur conclut, de ses recherches, que le lait frais aussi bien que le lait stérilisé ou condensé par la chaleur renferme environ le double de phosphate de chaux en suspension qu'en dissolution ; mais si le lait s'acidifie, le sel en suspension se dissout à son tour. Quant à la cause du maintien du phosphate de chaux en solution dans le lait frais, Duclaux l'attribue à la présence de l'acide citrique

en combinaison avec la soude que l'on retrouve libre dans les cendres où elle sature le phosphate bibasique naturel, et *conclut à l'existence, dans la partie soluble du lait, de nombres à peu près égaux de molécules de phosphate tricalcique, phosphate bisodique et citrate de sodium.*

Cette idée a été reprise par Vaudin (1). Pour arriver à expliquer comment il se fait que le lait frais, filtré à 0° sur une plaque d'argile, donne un liquide qui, sous l'influence de la chaleur, laisse le phosphate de chaux se précipiter, puis rentrer en solution après le refroidissement du liquide, l'auteur avait d'abord invoqué la diminution, par la chaleur, de l'acidité des matières protéiques en solution et, conséquemment, de leur action dissolvante à l'égard des sels de chaux dont une partie se précipite, dès lors, sous l'influence de la chaleur.

Vaudin (2) a rejeté, plus tard, l'hypothèse de l'intervention des matières albuminoïdes, et attribué la solubilité du phosphate de chaux à l'acide citrique contenu dans le lait à l'état de sel alcalin ; il a démontré, en effet, que le phosphate tricalcique à l'état gélatineux se dissout dans le citrate de soude, et que la solution, portée à l'ébullition, abandonne une grande partie de son phosphate qui ne se redissout qu'incomplètement et difficilement à froid, beaucoup mieux si le liquide renferme une quantité équivalente de phosphate disodique, ce qui est d'accord axec l'hypothèse finale de Duclaux.

Il a démontré, ensuite (3), que l'addition de lactose assure la redissolution complète du précipité de phosphate tricalcique et permet de diminuer la dose de citrate de sodium; une solution aqueuse de citrate de soude, phosphate disodique et phosphate tricalcique gélatineux à équivalents égaux, additionnée de lactose, se comporte absolument comme les matières albuminoïdes vis-à-vis de la chaleur : coagulation à 70°-80° et redissolution à froid, — du filtre de terre poreuse : rétention partielle du sel calcaire sur le filtre, — des sels alcalins : précipitation après saturation, soit à froid, soit à 40°-50°. Il en résulte que les divers traitements qui, dans l'étude du lait, amènent la précipitation de la caséine, déterminent aussi l'entraînement du phosphate de chaux, d'où cette croyance erronée que les substances protéiques contribuent à dissoudre les phosphates terreux dans le lait, à laquelle les faits précédents obligent à substituer la conclusion que *le phosphate de chaux du lait est maintenu en solution par le citrate de soude et la lactose.*

L'auteur a démontré, en outre, que les sels alcalins de plusieurs acides organiques fixes, notamment les malates, les tartrates, assurent également, en présence des sucres, la dissolution du phosphate de chaux, mais plus difficilement que les citrates ; puis que toutes les influences qui peuvent détruire ou modifier l'équilibre moléculaire des sels dissous dans les mélanges précédents ou dans le lait filtré, tendent à précipiter du phosphate tricalcique avec excès de base à l'état de citrate, et à augmenter l'acidité du liquide surnageant.

(1) Vaudin, *Bull. de la Soc. chim.*, 1892, t. VII, p. 489.
(2) Vaudin, *Ann. de l'Instit. Pasteur*, t. VIII, p. 502, 1894.
(3) Vaudin, *Ann. de l'Instit. Pasteur*, t. VIII, p. 856, 1894.

DES PHOSPHATES DANS LE LAIT

Le lait, étant l'aliment complet du premier âge, doit contenir, outre les trois espèces de principes alimentaires, albumine, graisses et hydrocarbonés, les sels nécessaires à la formation des tissus osseux et nerveux, c'est-à-dire les phosphates ; et, de fait, les phosphates alcalins et terreux prédominent dans ses cendres. Il nous reste peu de choses à ajouter aux travaux que nous avons résumés précédemment sur le rôle de l'acide citrique et de la lactose dans le maintien en dissolution d'une partie du phosphate de chaux.

Duclaux a démontré que le lait de vache contient en suspension, outre le phosphate de chaux, un mélange de phosphates de magnésie, de fer et d'alumine; voici, d'ailleurs, quelques-unes de ses analyses de cendres du lait (1):

COMPOSITION DES CENDRES DU LAIT (DUCLAUX)

1° *Éléments en suspension*		
Phosphate de chaux..................	0,222	0,280 pour 100^{cc}
— de magnésie..............	0,008	
— de fer et d'alumine........	0,002	
Acide phosphorique en excès.........	0,006	
Eléments non dosés..................	0,042	
2° *Éléments en dissolution*		
Phosphate de chaux..................	0,107	0,455 pour 100^{cc}
— de soude..................	0,104	
Chlorure de sodium..................	0,140	
Eléments non dosés..................	0,104	

D'après ces résultats, il semble que les deux tiers du phosphate de chaux sont en suspension dans le lait et que, sans tenir compte de la nature de l'élément basique, les phosphates se départagent en quantités à peu près égales entre les éléments dissous et ceux qui sont en suspension.

Si l'on dissout les cendres du lait dans l'acide acétique additionné d'une goutte ou deux d'acide chlorhydrique étendu et qu'on traite le liquide par l'ammoniaque, on en précipite l'ensemble des phosphates de chaux, de magnésie, de fer et d'alumine dans la proportion de 0,350 à 0,375 p. 100 (Duclaux, *l. cit.*, p. 16).

Hermann Timpe (2) attribue, aux phosphates, un rôle dans la fermentation lactique du lait. D'après l'auteur, les phosphates contenus dans le lait à l'état bibasique neutralisent l'acide lactique de fermentation jusqu'à ce qu'ils soient complètement transformés en sels monobasiques; dans ces conditions, 100 grammes de lait peuvent neutraliser 0^{gr},2536 d'acide lactique; la chaux combinée à la

(1) Duclaux, *Ann. de l'Instit. Pasteur*, t. VII, p. 11 et 13, 1893.
(2) H. Timpe, *Chem. Zeitg.*, t. XVII, p. 757, 1893, et *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 209.

caséine ($1^{gr},55$ p. 100 de caséine, d'après Söldner) agit aussi dans le même sens et neutralise $0^{gr},1402$ d'acide organique.

Variations de composition du lait

Nous allons étudier successivement les variations de composition du lait dans la série animale, et celles qui se produisent sous des influences diverses, fonctionnelles ou autres.

DU LAIT DANS LA SÉRIE ANIMALE

1° *Lait de femme.* — Le lait de femme de bonne constitution est blanc, légèrement bleuâtre et opalin après dilution aqueuse, de saveur douce presque sucrée, à peu près inodore, alcalin en tournesol ; très sensible à l'action des acides, il est difficile de le coaguler, même à chaud, par l'acide acétique, dans le moindre excès duquel les flocons mous et ténus de caséine se redissolvent avec la plus grande facilité (Pfeiffer et Schmidt). Il est coagulé par le lab ; la saturation par le sulfate de magnésium, mais non par le chlorure de sodium, en précipite la caséine. Le liquide saturé de sel magnésien renferme encore de la *lactoglobuline* et de la *lactalbumine*, toutes deux éliminées par la coction en présence d'un peu d'acide acétique, et de la *galactozymase* distincte de celle des autres laits en ce qu'elle saccharifie l'amidon, au lieu de le fluidifier simplement (A. Béchamp).

On a vu précédemment que la digestion du lait de femme dans un suc gastrique acide ne laisse pas de résidu de nucleine et donne une peptone qui diffère, par son pouvoir rotatoire, de celle qui provient du lait de vache (p. 1190). D'après Béchamp, la lactose du lait de femme cristallise à l'état farineux, et il ne contient pas de matières extractives précipitables par le sous-acétate de plomb.

2° *Lait de vache.* — Ce lait a été étudié précédemment dans les plus grands détails ; il est blanc jaunâtre, et donne un coagulum qui renferme toute la caséine quand on l'acidule légèrement par l'acide acétique, surtout à chaud. Il contient des matières précipitables par le sous-acétate de plomb et très voisines de la dextrine (A. Béchamp).

3° *Lait de jument et d'ânesse.* — Le lait de jument est à peu près neutre, de saveur presque nulle ; sa caséine ressemble beaucoup, par ses caractères, à celle du lait de femme ; il contient, en outre, de l'albumine et des peptones. C'est lui qui, par une fermentation spéciale, donne le *koumys* des Tartares, boisson nutritive et alcoolique employée aujourd'hui en thérapeutique.

Le *lait d'ânesse* est le plus pauvre en matériaux solides et particulièrement en graisses et en matières albuminoïdes; mais c'est aussi celui qui se rapproche le plus du lait de femme par la proportion de ses principes. Béchamp y a signalé la présence d'une minime quantité d'alcool et d'acide acétique.

Le *lait de chèvre* est plus épais, jaunâtre et de saveur très prononcée; la crème s'en sépare difficilement. Le *lait de brebis*, très blanc, est riche en beurre et en caséine, de même que le précédent. Le *lait de chamelle*, assez semblable au lait de vache, est cependant plus pauvre en corps gras et plus riche en sucre et sels. Le *lait de truie* est épais, filant et, comme celui du *chien*, se coagule par la chaleur; il ne contiendrait, d'après Gautier, presque exclusivement que de l'albumine.

Variations de composition du lait sous des influences diverses

Nous ferons rentrer les causes diverses de variation de composition du lait, en dehors de la question d'espèce animale, dans les trois divisions suivantes : — 1° *états divers de l'organisme ;* — 2° *variations fonctionnelles ;* — 3° *influences pathologiques.*

1° *Variations suivant les divers états de l'organisme*

a) *Age.* — Chez la *femme*, la composition du lait n'éprouve que des modifications très faibles sous l'influence de l'âge de la nourrice ; avant vingt ans, le lait est plus riche en principes divers autres que la lactose et, après trente-cinq ans, il contient moins de sels ; de vingt à trente ans on observe une diminution de la caséine et une augmentation de la lactose. Voici, d'ailleurs, un tableau qui permet de comparer les résultats obtenus par Becquerel et Vernois sur cette influence de l'âge :

INFLUENCE DE L'AGE SUR LA COMPOSITION DU LAIT DE FEMME (B. ET V.)

1000 PARTIES RENFERMENT	DE 15 à 20 ANS	DE 20 à 25 ANS	DE 25 à 30 ANS	DE 30 à 35 ANS	DE 35 à 40 ANS
Eau	869,85	886,91	892,96	888,06	894,94
Extrait sec	130,15	113,09	107.04	111,94	105,06
Caséine	55,74	38,73	36,53	42,33	42,07
Beurre	37,38	28,21	23,48	28,64	22,33
Lactose	35,23	44,72	45,77	39,53	39,60
Sels	1,80	1,43	1,46	1,44	1,06

Fleichmann a constaté, chez la *vache*, que la quantité de lait sécrétée annuellement augmente depuis le premier (1.530 litres) jusqu'au sixième veau (2.350 litres), pour décroître ensuite jusqu'au dernier (480 litres après le quatorzième veau).

b) *Influence de la constitution.* — On admet, sans preuves bien nettes, que le lait

des brunes est préférable à celui des blondes et des rousses ; Lhéritier a trouvé le premier plus riche en principes divers, mais Becquerel et Vernois n'ont pu vérifier le fait ; il y a donc, là, tout un côté de la question de la valeur du lait qui reste entière à étudier.

c) *Influence de la race.* — Il est démontré aujourd'hui que la race exerce une influence manifeste sur la composition et l'abondance relative du lait, indépendamment de l'alimentation (Marchand, Kühne, Lehmann, etc.). Les documents du Laboratoire municipal de Paris (1) renferment de nombreuses analyses faites dans le but de résoudre la question. Le lait des races pures paraît plus abondant et meilleur; il semble qu'il y ait, d'ordinaire, un rapport inverse entre les divers éléments du lait et que, par exemple, les laits riches en caséine soient pauvres en beurre et inversement ; le même fait a, d'ailleurs, été observé souvent chez la femme et la chèvre.

d) *Influence du côté de la mamelle.* — Sourdat, puis Brunner ont signalé des différences dans la composition du lait des deux mamelles, celle de droite donnant un liquide plus riche en matériaux solides. Le fait n'a pu être vérifié par d'autres auteurs ; cependant, plus récemment, Alèn (2) a constaté que le lait des deux seins contenait une proportion différente de corps gras.

2° *Variations fonctionnelles*

a) *Alimentation.* — Si l'alimentation est considérée comme l'une des causes principales qui peuvent influer sur la composition du lait, son influence n'est cependant pas très prononcée.

Chez la *femme*, une nourriture substantielle, aussi bien que les boissons plus abondantes augmentent la quantité du lait; un régime exclusivement animalisé augmente la proportion des graisses, un peu moins celle de la caséine, mais abaisse un peu celle de la lactose (Subbotin). Le régime végétal, les féculents, diminuent le volume de la sécrétion, la caséine et le beurre, mais augmentent le sucre de lait ; l'alimentation riche en corps gras n'augmente pas la proportion de beurre et peut même diminuer et quelquefois supprimer la sécrétion.

Chez les *carnivores*, sous l'influence d'une alimentation purement animale, la caséine disparaîtrait peu à peu, suivant A. Gautier, remplacée par de l'albumine, ainsi qu'on peut s'en assurer chez la chienne.

Le tableau suivant fait ressortir cette influence du régime alimentaire sur la composition de la sécrétion lactée :

(1) *Documents du Laboratoire municipal de Paris*, 2e rapport, 1885, p. 302.
(2) Alèn, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 208, 1894.

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA COMPOSITION DU LAIT

1000 PARTIES DE LAIT RENFERMENT	LAIT DE FEMME				LAIT DE CHIENNE		
	Alimentation très pauvre	Alim. tr. riche en viande	Alimentation très pauvre	Alimentation très riche	Pommes de terre	Viande maigre	Graisses
Eau	914.0	880,6	883,0	857,9	829,5	772,6	773,7
Extrait sec	86,0	119,4	117,0	142,1	170,6	227,4	226,3
Albumine	»	»	24,1	26,5	39,2	39,7	42,6
Caséine	35,5	37,5			42,6	51,0	59,2
Corps gras	8,0	34.0	29.8	44,6	49,8	106,4	101,1
Lactose	39,5	45,4	60,7	67,1	34,2	24,9	21,5
Sels	»	»	2,4	3,9	4,8	4,4	3,9
	Simon		Decaisne (1)		Subbotin		

Les analyses de Subbotin montrent que l'alimentation avec de la viande grasse donne un lait beaucoup plus riche en beurre que celui qui correspond au régime des pommes de terre.

Chez les herbivores, on admet que le pâturage au pré, en temps normal, donne un bien meilleur lait au point de vue de la saveur et des corps gras que le fourrage sec. Le fourrage frais et mouillé par les pluies, l'addition de sel à la nourriture, les betteraves, les carottes, rendent le lait plus abondant, mais un peu plus aqueux ; les deux derniers aliments augmentent la lactose. Le mélange des drêches au fourrage sec, en hiver, ne rend pas le lait plus aqueux, mais diminue la proportion de beurre (Garnier) (2).

L'addition à la nourriture d'huiles végétales détermine une augmentation des quantités de beurre et de lactose.

Le lait peut subir des modifications dans ses propriétés, couleur, saveur, odeur, sous l'influence de certains végétaux ; le choux et les crucifères, les tourteaux de graines oléagineuses lui communiquent à la fois leur odeur et leur saveur ; les marrons d'Inde, les feuilles de châtaignier, la paille d'orge le rendent amer ; il prend une saveur âcre après l'ingestion de moutarde, d'absinthe, de gratiole, d'ellébore, de camomille, etc.; l'ail, l'oignon, les labiées, les ombellifères laissent passer leur huile essentielle ou leur odeur spéciale dans le lait ; enfin, certaines plantes lui donnent des colorations anormales, rouge pâle (Galium verum), jaune pâle (Daucus carota), bleue, etc.

b) *Période de la lactation*. — La composition du lait varie peu à peu pendant toute la durée de la lactation. La caséine et le beurre augmentent jusqu'au deuxième mois, puis le second diminue à partir du cinquième ou du sixième mois, et la caséine après le dixième ; la lactose diminue, au contraire, dans le premier mois, puis augmente après le huitième. Les sels augmentent dans les cinq premiers mois et diminuent ensuite progressivement (Beaunis). Audouard

(1) Decaisne, *Gaz. méd. de Paris*, 1871, p. 317.
(1) Garnier, Influence de l'alimentation par les drêches sur la composition de lait de vache, *Ann. d'hyg. publ. et méd. légale*, juin 1894.

formule très simplement ces variations; d'après lui, le beurre, la lactose et l'acide phosphorique diminuent du commencement à la fin de la lactation. Ces résultats sont un peu différents de ceux qu'avaient obtenus Becquerel et Vernois; ce qui montre l'extrême difficulté d'arriver à réunir les divers cas particuliers dans un énoncé unique.

La quantité de lait décroît, en moyenne, à mesure que l'on s'éloigne de l'époque de l'accouchement.

c) *Séjour dans la mamelle.* — Forster, en analysant les trois portions successives d'une même traite, chez la *femme*, n'avait guère observé de différence que pour le beurre qui montait progressivement de 27 grammes à 38^{gr},9, puis à 61^{gr},6 p. 1000; le fait a été confirmé par Alèn qui, en subdivisant une même traite en huit ou dix parties, a trouvé 1 p. 100 de beurre dans la première et 5 à 7 p. 100 dans la dernière.

Chez les animaux, les dernières portions de lait d'une traite sont également plus riches en corps gras, mais aussi en caséine. Dans les trois portions de la traite d'une ânesse, Peligot a dosé les quantités croissantes de 9,6, — 10,2 et 15,2 de beurre pour 1000; la première moitié de la traite de six vaches a donné, à Melander (1), de 0,5 à 0,9 p. 100 de corps gras, tandis que la seconde moitié en contenait 6,8 à 10 p. 100; de la traite coupée en trois parties de trois vaches, la première partie lui donnait 0,45 à 0,75 p. 100 de beurre, contre 6,3 à 7 p. 100 dans la dernière. La fin d'une traite est donc manifestement plus riche en beurre que les parties précédentes.

On a voulu expliquer l'augmentation des corps gras dans les dernières parties de la traite en invoquant la différence de densité qui les ferait remonter à la surface du liquide ; mais, outre que la glande mammaire n'est pas un réservoir à cavité unique où pourraient se produire des phénomènes physiques de cette nature, comment expliquer que le même fait soit observé chez la femme? Il est plus probable que l'excitation de la glande, provoquée par la traite ou la succion du nourrisson, détermine, par action reflexe, une supersécrétion qui enrichit ainsi les dernières parties. Kirchner (2) a constaté, en effet, que l'opération de la traite favorise la sécrétion lactée qui, jusqu'en de certaines limites, est d'autant plus énergique que la traite est plus fréquente. Melander a observé aussi que le lait est d'autant plus riche en beurre que le temps écoulé depuis la dernière traite est plus court; et comme le laps de temps qui sépare la traite du soir de celle du matin est plus long que les intervalles du matin à midi et de midi au soir, il est naturel que le lait du matin soit plus aqueux et plus pauvre en beurre que celui de la traite de midi et du soir ; cependant, les variations trouvées par l'auteur ne sont pas très considérables et ne correspondent qu'à 0,4 — 0,7 p. 100.

d) *Exercice.* — Le repos augmente, en général, la quantité de lait et la proportion de beurre qu'il renferme. L'exercice, au contraire, fait baisser les corps gras, mais croître la caséine (Playfair). Aussi, la meilleure qualité du lait des vaches

(1) Melander, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXII, p. 180, 1892.
(2) Kirchner, *Chem. Centralbl.*, t. II, p. 71, 1890.

nourries aux pâturages ne se vérifie-t-elle qu'à la condition que ces pâturages ne soient pas éloignés des fermes, sans quoi le *lait se perd en route*, pendant la fatigue du trajet.

c) *Grossesse, menstruation.* — Si l'allaitement n'est pas supprimé par une grossesse intercurrente, la situation nouvelle ne modifie pas sensiblement la composition chimique du lait ; mais une alimentation surabondante doit subvenir aux doubles besoins de la sécrétion lactée et du développement du fœtus, sous peine de voir l'un des trois intéressés et quelquefois tous les trois dépérir.

La menstruation est, en général, suspendue pendant la période de l'allaitement ; si elle persiste, le retour des règles fait quelquefois reparaître les gros globules du colostrum dans le lait qui, à ce moment, s'enrichit en matières protéiques et devient légèrement purgatif ; dans l'intervalle des règles, le lait reprend sa composition normale, ainsi que le montrent les analyses suivantes de Becquerel et Vernois :

ANALYSE DU LAIT DE NOURRICES RÉGLÉES

	ENTRE LES RÈGLES	PENDANT LES RÈGLES
Eau	889,5	881,4
Caséine	38,7	47,5
Corps gras	26,5	29,2
Lactose	43,9	40,5
Sels	1,38	1,45
	(Moyenne de 10 cas.)	(Moyenne de 3 cas.)

3° Influences pathologiques

A. Gautier résume ainsi l'influence exercée par les maladies sur le lait :

Dans les *affections aiguës* avec fièvre, la sécrétion lactée diminue de même que l'excrétion urinaire, la caséine et les sels augmentent, la lactose décroît. Dans les *maladies chroniques*, les corps gras et les sels augmentent, la lactose ne varie pas et la caséine décroît à peine. La *diarrhée* diminue notablement le poids de beurre. Les *intoxications métalliques* appauvrissent le lait et y introduisent souvent des principes étranges et toxiques. Voici, d'ailleurs, un tableau qui donne la composition moyenne du lait dans divers états pathologiques :

COMPOSITION DU LAIT A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

	BONNE SANTÉ	MALADIES AIGUES	MALADIES CHRONIQUES	PLEURÉSIE AIGUE	MÉTRO-PÉRITONITE	FIÈVRE TYPHOIDE	COURBATURE ET FIÈVRE
Eau	889,1	884,9	885,8	888,9	885,1	924,3	880,3
Caséine	39,2	50,4	37,1	42,9	48,8	32,9	47,7
Corps gras	26,7	29,9	32,6	54,1	35,0	9,1	38,9
Lactose	43,6	33,1	43,4	32,9	30,1	31,5	32,1
Sels	1,38	7,5	15,0	1,4	1,48	2,2	6,9

A la suite d'émotions tristes, de peurs, de crises nerveuses, etc., on observe quelquefois une modification profonde du lait se traduisant par des vomissements, des indigestions, des convulsions quelquefois mortelles du nourrisson, et affectant ses propriétés physiologiques, la composition chimique restant sensiblement la même.

Dans l'*ostéomalacie*, la proportion de chaux augmente notablement dans le lait (Gusserow).

Filhol et Joly ont eu l'occasion d'étudier une sécrétion lactée survenue dix mois après ses troisièmes couches, chez une femme de vingt-huit ans ; la caséine faisait entièrement défaut et se trouvait remplacée par de l'albumine. La sécrétion, très abondante, était exceptionnellement riche en principes solubles, particulièrement en sels, et, parmi ceux-ci, le chlorure de sodium prédominait de beaucoup ; voici, d'ailleurs, les résultats de l'analyse :

ANALYSE D'UN LAIT PATHOLOGIQUE DE FEMME

PRINCIPES DANS 1000 PARTIES	1re PARTIE	2e PARTIE	3e PARTIE
Eau	785,0	817,0	803,7
Matières solides	215,0	183,0	196,3
Albumine	129,6	90,0	66,5
Corps gras	50,0	61,5	78,0
Lactose	21,9	12,7	35,0
Sels et matières extractives	13,5	18,8	16,8

COMPOSITION DES CENDRES

Chlorure de sodium	73,10
— de potassium	traces
Phosphate de chaux	24,40
— de magnésie et fer	0,61
— de sodium	1,89
	100,00

Schlossberger a signalé une énorme augmentation du beurre dans le lait d'une femme de vingt-six ans, après l'ablation d'un sein hypertrophié du poids de 7 kilogrammes ; sur 324gr,8 de principes fixes au litre, il renfermait 285gr,4 de corps gras.

Stift (1) rapporte le cas d'une nourrice saine qui, au huitième mois de l'allaitement, après un repas très recherché, donna pendant trois semaines un lait contenant 80gr,3 de beurre par litre, sans cause appréciable ; il redescendit ensuite à 48gr,7. Ce lait était mal supporté ou refusé par l'enfant qui perdit 300 grammes de son poids.

Dans le lait de vache on peut reconnaître, au microscope, la présence de globules agglutinés, muriformes, soit muqueux, soit purulents, dans la maladie dite *cocotte*, — des globules de pus dans certaines maladies épidémiques ou acci-

(1) Stift, *Jahr. f. Thierch.*, 1894, p. 207.

dentelles, des globules rouges dans un lait coloré en rose (Lepage). Chez des animaux sains, on a vu quelquefois le lait prendre, après la traite, une coloration bleue ou jaune, sous l'influence d'infusoires particuliers, le *bacillus cyanogenus* qui présente beaucoup d'analogie avec le b. pyocyaneus, et le *bacillus xanthogenus*. Le développement du premier exige un milieu acide ; il est donc toujours précédé d'un commencement de fermentation lactique ; il forme, dans le lait, des bandes ou des taches bleues qui virent au rouge par les alcalis et redeviennent bleues au contact des acides (Gessart) (1) ; c'est probablement au b. cyanogenus qu'était due la coloration bleue se propageant de couche en couche, depuis la surface, d'une crème dont Pétel et Labiche ont étudié les caractères.

Absorption de substances médicamenteuses ou autres. — Les matières étrangères à l'organisme peuvent quelquefois influencer la composition du lait, soit par leur passage dans cette sécrétion, soit en modifiant les proportions des divers principes normaux.

L'expérience journalière montre qu'en administrant un médicament soluble quelconque à une nourrice, l'enfant se ressent plus ou moins des effets thérapeutiques de la substance ; passent ainsi dans le lait, les opiacés, l'iode, les alcaloïdes, les substances immunisantes, etc. L'ingestion de phosphate de chaux (Weiske, Duclaux), de fer à l'état salin (Friedrichs) ne paraît agir que d'une façon insignifiante sur la proportion de ces éléments dans le lait (voir p. 1166).

Les injections de chlorhydrate de pilocarpine déterminent une augmentation de la sécrétion lactée comme, d'ailleurs, des autres sécrétions ; mais on observe en même temps un accroissement de la quantité de lactose contenue dans le lait et de glucose dans le sang. La phloridzine produit le même effet, mais, en outre, provoque la glucosurie (Cornevin) (2).

Lait utérin. — Cette dénomination impropre a été attribuée à un liquide laiteux, de consistance crémeuse, sécrété par certaines glandes de l'intérieur de la matrice bicorne des ruminants ; ce liquide inodore, de réaction acide, neutre ou alcaline, renferme de l'albumine, des corps gras émulsionnés, des matières extractives et des sels, mais pas la moindre trace de lactose. Le microscope y décèle de nombreux éléments cellulaires et des globules de graisses.

Physiologie du lait

Le lait a un rôle physiologique considérable à remplir ; il est, en effet, le seul aliment dont puissent se contenter les jeunes animaux après leur naissance, et l'expérience démontre qu'ils y trouvent tous les éléments nécessaires à leur développement. Par les matières albuminoïdes, grasses et hydrocarbonées, et par les sels qu'il contient, c'est, en effet, un aliment complet qui pourvoit aussi bien aux besoins de la formation du tissu musculaire que du tissu osseux ou de la

(1) Gessard, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. V, p. 737, 1892.
(2) Cornevin, *C. R. Acad. des Sc.*, t. CXVI, p. 263, 1893.

matière cérébrale; tandis que le premier emprunte sa matière première à la caséine, le second trouve, dans les cendres, les phosphates terreux, et le troisième le phosphate alcalin qui sont indispensables à la néoformation de l'os ou de la lécithine du cerveau.

Mais il n'est pas utilisé seulement par le nourrisson ; le lait des mammifères est employé dans le monde entier comme un aliment de premier ordre pour tous les âges, et la thérapeutique en fait grand cas pour nourrir et soutenir les malades atteints d'affections gastro-intestinales, hépatiques, rénales et autres. Nous aurons à revenir sur quelques-uns des produits de la laiterie. Pour l'instant, nous nous occuperons exclusivement du rôle primitif du lait, c'est-à-dire de l'alimentation du premier âge.

Si l'on compare la composition moyenne du lait de femme à celle du lait de vache, on constate une notable différence entre les proportions de leurs éléments; il en est de même pour le lait des autres espèces animales usuelles, ainsi qu'il résulte du tableau suivant, d'après Gorup-Besanez :

ANALYSE COMPARÉE DU LAIT DES DIVERSES ESPÈCES ANIMALES

ORIGINE DU LAIT	100 PARTIES DE LAIT RENFERMENT			
	Eau	Matières albuminoïdes	Corps gras	Sucre et sels
Femme	87,24	2,88	3,68	5,17
Vache	84,28	4,35	6,47	4,34
Jument	90,45	2,53	1,31	5,42
Anesse	89,01	3,57	1,85	5,05
Chèvre	86,85	3,79	4,34	3,78
Brebis	83,30	5,73	6,05	3,96

De ces chiffres, on doit conclure que les laits de jument et d'ânesse sont ceux qui se rapprochent le plus ou s'écartent le moins du lait de femme qui diffère complètement du lait de vache. Celui-ci est beaucoup trop riche en matières albuminoïdes et en corps gras comme, d'ailleurs, en sels minéraux, et un peu pauvre en sucre de lait.

Il y a là une question qui nous intéresse, c'est celle des procédés préconisés pour permettre la substitution, trop souvent nécessaire, du lait de vache à celui de femme, en préservant le nourrisson des inconvénients subséquents. Nous ne citerons que les meilleurs au milieu du nombre considérable de moyens proposés pour l'*identification du lait de vache et du lait de femme.*

Soxhlet (1) fait observer que le lait de femme contient moitié de la caséine et un sixième seulement de la chaux du lait de vache, ainsi qu'un tiers de son phosphate acide ; aussi présente-t-il une réaction alcaline au tournesol, mais non à la phtaléine du phénol, et se coagule-t-il difficilement au contact du lab. Pour lui, la chaux nécessaire pour la coagulation est combinée à l'acide citrique. Il pro-

(1) Soxhlet, *Jahr. f. Thierch*, t. XXIII, p. 205, 1893.

teste contre l'addition d'eau de chaux au lait, qu'il trouve même nuisible, et conseille, pour remplacer le lait de femme, le mélange suivant : Lait de vache, une partie, plus solution de lactose à 6 p. 100 $\frac{1}{6}$, qui égale en caséine et lactose le lait de femme, mais laisse un petit déficit de 1,32 p. 100 de graisses qu'on peut récupérer en employant une solution de lactose à 12,3 p. 100.

Hornef (1) recommande l'usage du lait végétal de Lahmann, préparé avec des noix et des amandes et contenant 20,62 d'eau, 12,0 d'albumine, 34,72 de graisses, 31,0 de sucre et 1,64 de sels pour 100. Ce lait, stérilisé à 100°, peut, par sa richesse en corps gras, corriger le lait de vache et le rendre semblable au lait de femme ; le mélange des deux laits est finement floconneux. L'auteur préfère ce procédé à l'addition d'eau sucrée au lait de vache.

L'identification du lait de vache à celui de femme peut être obtenue, suivant Hempel (2), en diluant le premier de façon à avoir la même teneur en caséine, puis lui ajoutant de la crème, de la lactose et de l'albumine d'œuf en quantité suffisante. Ce procédé est beaucoup plus compliqué que les précédents et n'a pas d'avantage sur eux.

Produits dérivés du lait

Il nous reste, pour terminer l'étude chimique du lait, à dire quelques mots des produits de la laiterie utilisés par l'alimentation ou la thérapeutique, c'est-à-dire des conserves de lait, du fromage, du koumys et du kéfir.

Conserves de lait. — La conservation du lait est assurée plus ou moins bien par un certain nombre de procédés, stérilisation par la chaleur, par l'acide carbonique sous pression, par évaporation partielle (lait condensé) ou complète au contact de farine (farine lactée).

La *stérilisation* par la simple ébullition dans l'appareil de Soxhlet (3), ou un autre semblable, est surtout utilisée pour la préparation de l'alimentation du nourrisson pendant une journée, deux au plus, et n'est, en définitive, qu'une application de la méthode Appert.

Dans ces dernières années, on a proposé de stériliser le lait en le saturant d'acide carbonique purifié, sous une pression de 6 atmosphères; en réalité, il s'agit là non d'une stérilisation réelle, mais d'un procédé destiné à assurer la conservation du lait tel qu'il sort du pis, dans les meilleures conditions de non-fermentation ; si l'on compare le nombre de bactéries développé dans le lait

(1) Hornef, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIV, p. 194, 1894.
(2) Hempel, *Pflüger's Archiv*, t. LVI, p. 558.
(3) L'appareil de Soxhlet est composé essentiellement d'une chaudière pleine d'eau, dans laquelle on porte et maintient à l'ébullition, pendant trente minutes, un panier à bouteilles garni de petites bouteilles de 100 à 150 centimètres cubes de lait et fermées par un bouchon de caoutchouc; chaque bouteille, servant de biberon quand elle est garnie d'une tétine en caoutchouc stérilisée au préalable, contient la quantité que l'enfant doit prendre à chaque tétée.

saturé, à celui qui correspond au lait primitif et au lait conservé le même temps que le premier sans saturation, on trouve qu'après cent vingt-huit heures, le lait saturé ne contient que 5,044 fois plus de bactéries qu'au moment de la saturation, contre 96,76 fois plus dans le lait non traité. Le lait sursaturé de gaz renferme donc seulement 5,267 bactéries pour 100 dans le lait non traité ; en même temps, l'alcalinité ne baisse que de 9,34 p. 100 au lieu d'une perte de 65,89 p. 100 que l'on observe dans le lait primitif conservé (Pertik) (1). Suivinoff (2) a démontré que la facilité d'assimilation des graisses du lait, saturé de gaz carbonique sous une pression de une atmosphère et demie, est égale et même souvent légèrement supérieure de 2,8 p. 100 à celle du lait primitif.

Les conserves de *lait concentré* se font avec le lait écrémé ou le lait pur. Le tableau suivant est relatif à une conserve fabriquée par une compagnie anglo-suisse avec du lait concentré dans le vide après écrémage complet et addition de sucre ; la première colonne donne la composition du produit, les deux suivantes, la composition du lait ordinaire et du lait pour nourrisson préparés suivant les indications de l'étiquette, en étendant plus ou moins le lait condensé avec de l'eau, la quatrième les proportions de lait conservé et d'eau qu'il faudrait mélanger pour obtenir un produit se rapprochant autant que possible du lait naturel :

	Conserve de lait concentré (pour 100 parties)	Lait ordinaire, par mélange de 1 de conserve à 5 d'eau	Lait pour nourrissons, par mélange de 1 de conserve à 10 d'eau	Lait naturel, par mélange de 1 de conserve et 2,5 d'eau
Eau	24 à 25	848,98	924,94	»
Caséine	11,5 à 12,5	18,98	9,49	37,96
Corps gras	9,5 à 10,5	20,84	10,42	41,68
Lactose	11 à 12	28,08	14,04	56,16
Saccharose	39 à 40	78,90	39,45	157,80
Cendres	2 à 2,2	3,32	1,66	6,64

La faible quantité de corps gras est la preuve que le lait a été complètement écrémé et que la fabrication de ce genre de conserve a pour but l'utilisation d'un résidu de fabrication du beurre. La saccharose ajoutée en proportion énorme ne fait que masquer la défectuosité du produit ; et si l'on cherche, par une addition modérée d'eau, à obtenir un mélange dont la composition se rapproche autant que possible de celle du lait naturel (4e colonne), il contient tant de saccharose que c'est un véritable sirop imbuvable.

Aujourd'hui, on fabrique mieux les conserves de lait ; le lait pur est chauffé à 80° et goûté pour s'assurer de sa bonne saveur, puis porté à l'ébullition, additionné de 10 p. 100 de saccharose et réduit par évaporation dans le vide de 1 litre à 300 grammes ; mis en vases clos avec les précautions habituelles, il peut être gardé ainsi un an. Les conserves de lait concentré, très utiles dans les expéditions coloniales, laissent toutes, à la longue, se séparer les corps gras qui

(1) Pertik, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 226, 1893.
(2) Suivinoff, *Jahr. f. Thierch.*, t. XXIII, p. 46, 1893.

finissent par s'agglomérer en une masse butyreuse jaunâtre, que l'on ne peut plus remettre en émulsion.

Les *farines lactées* sont constituées par le produit de l'évaporation, à siccité et dans le vide, du lait concentré et sucré mélangé à une farine facilement digestible (farine de pain légèrement grillé, léguminose, etc.). Les produits de bonne qualité peuvent rendre de réels services dans l'alimentation des enfants, mais ne sauraient remplacer le lait pour les nourrissons.

Fromages. — Les fromages sont constitués par le caséum résultant de l'action de la présure sur le lait pur ou écrémé, d'où la distinction en fromages gras ou maigres ; ils sont cuits et de longue conservation, ou crus et passent alors plus ou moins vite. On se sert le plus souvent, pour leur fabrication, de lait de vache, quelquefois de lait de chèvre ou de brebis.

Les fromages cuits, faits avec du lait de vache, à pâte généralement acidule, sont ceux de Gruyère, de Parmesan, de Bresse. Les fromages crus, à pâte ferme et salée sont ceux de Roquefort (mélange de lait très gras de chèvre et de brebis), de Hollande, du Cantal, de Chester, de Provence, etc. Les fromages crus, à pâte demi-ferme et non salés, sont ceux de Brie, de Coulommiers, de Gérardmer, de Livarot, de Pont-Lévêque, de Camenbert, du Mont-Dore (lait de chèvre), de Montpellier (lait de brebis). Enfin, les variétés fraîches et molles sont les fromages de Neufchâtel, de Suisse, etc.

La maturation des fromages a fait l'objet des recherches de Duclaux qui a démontré que les transformations dont ils sont le siège résultent de l'action de microbes divers du genre Tyrothrix ; par les diastases qu'ils sécrètent, ceux-ci agissent à la fois sur les matières albuminoïdes qu'ils fluidifient et sur les graisses qu'ils saponifient.

La caséine est transformée d'abord en une matière soluble dans l'eau, mais coagulable par la chaleur ; puis une partie passe à l'état de peptone et propeptone qui ne précipitent ni par la chaleur, ni par l'acide nitrique, et une autre est dédoublée en leucéines, leucines, tyrosine, principes extractifs azotés, et en substances alcaloïdiques (tyrotoxine) ; il se dégage, en même temps, du carbonate d'ammonium qui rend la pâte alcaline jusqu'à une certaine profondeur (1), au-dessous de laquelle elle peut garder une réaction acidule. Les graisses saponifiées se dédoublent en glycérine qui peut fermenter à son tour et donner naissance à des alcools de la série éthylique (Roquefort), et en acides gras qui sont neutralisés au fur et à mesure par l'ammoniaque formée aux dépens des matières albuminoïdes ; il en résulte une substance soluble dans l'alcool, l'essence de pétrole, qui s'oxyde lentement à l'air et se transforme en une matière jaune brunâtre soluble dans l'eau.

Rappelons que l'hypothèse de la formation des matières grasses dans la maturation du fromage, aux dépens des matières albuminoïdes, soutenue par Blondeau, est aujourd'hui reconnue fausse.

(1) Cette alcalinité explique la saveur brûlante de certains fromages trop passés.

Koumys. — Le koumys est une boisson fermentée, légèrement acide et alcoolique, préparée exclusivement, à l'origine, par les habitants nomades des steppes du sud de la Russie et de la Tartarie, avec le lait de jument; la préparation du koumys est devenue, de nos jours, l'objet d'une véritable fabrication en Russie, où l'on continue à employer le lait de jument, et en Suisse, à Davos, où l'on se sert de lait de vache (Suter-Naef) (1).

Pour le préparer, on mélange, aussitôt après la traite, 10 litres de lait de jument encore chauds à 1 litre de koumys provenant d'une préparation antérieure qu'on introduit dans un petit tonneau placé debout et maintenu à la température de 20°, en agitant doucement le mélange avec un bâton toutes les cinq minutes. Le lait de jument qui, frais, est alcalin et possède, à côté d'une odeur aromatique, une saveur sucrée et âpre, devient immédiatement le siège d'une fermentation à la fois lactique et alcoolique assez intense et manifestée par un dégagement de bulles gazeuses; la fermentation alcoolique s'arrête lorsque la production d'acide lactique atteint 1 p. 100, tandis que la fermentation lactique continue jusqu'à disparition complète du sucre (Vieth) (2). Si l'on veut conserver le koumys quelque temps et l'avoir pétillant, il faut le mettre en bouteilles après les trois premières heures de fermentation (Biel) (3), et le conserver à température aussi basse que possible; la fermentation n'est pas arrêtée, même à une température de 0°.

Vieth conseille de n'opérer la mise en bouteilles que vingt heures environ après la traite. On consomme ordinairement le koumys qui a deux jours de préparation.

Très souvent, pendant la saison chaude, le lait de jument entre spontanément en fermentation lacto-alcoolique en douze ou vingt-quatre heures (Vieth). La nature des bactéries qui interviennent dans la préparation du koumys n'a pas été déterminée; on sait seulement que leur action est paralysée par les antiseptiques divers.

Voici, d'après Biel, les variations progressives qu'éprouvent les proportions de lactose, alcool, acide lactique et acide carbonique dans le koumys embouteillé après trois heures de mise en fermentation d'un lait de jument des Kirghiz à 54gr,2 de lactose au litre.

VARIATION PROGRESSIVE DES ÉLÉMENTS DE FERMENTATION DU KOUMYS (BIEL)

	Après 1 jour	Après 3 jours	Après 5 jours	Après 9 jours	Après 16 jours
Lactose........	18,00	12,88	9,63	7,79	6,41
Alcool.........	12,31	17,17	18,51	16,67	20,06
Acide lactique..	4,75	8,24	8,05	7,11	7,57
Acide carboniq.	5,40	9,16	6,77	8,59	7,71

Ainsi qu'on le verra, d'après les analyses plus récentes de Vieth, la fermenta-

(1) Suter-Naef, Analyse du koumys de Davos, *Deutsch. chem. Gesellsch.*, t. V, p. 286
(2) Vieth, *Jahresb. f. Thierch.*, t. XIV, p. 188, 1884.
(3) Biel, *Jahresb. f. Thierch.*, t. IV, p. 166, 1874.

tion alcoolique et lactique serait complète en un jour et donnerait ainsi, presque dès le début, le maximum d'alcool et d'acide lactique ; et, cependant, l'accumulation croissante de l'acide carbonique dans les bouteilles, qui éclatent souvent, est la preuve indéniable de la continuation de la fermentation alcoolique.

Les matières albuminoïdes subissent, pendant cette fermentation, des modifications qui ont été étudiées par Dochmann, puis par Biel. Suivant Dochmann (1), la caséine précipitée en partie, dès le début de la fermentation, se dépose sous la forme d'un précipité floconneux, puis se redissout à mesure que la fermentation avance, transformée en acidalbulmine ; si l'on sépare la caséine insoluble par filtration et l'acidalbumine par neutralisation du filtratum au moyen de la soude, le liquide filtré à nouveau ne contient plus de caséine, mais de la peptone dont la proportion va en augmentant peu à peu. L'auteur a trouvé 0,28 p. 100 de peptone dans le lait primitif, et dans le koumys, 1gr,04 après un jour, 2gr,48 après quarante heures et 4,84 p. 100 après soixante-dix heures.

Biel (2) prétend que la caséine diminue progressivement, remplacée par de l'acidalbumine ; mais une partie de la caséine reste en suspension sous la forme de flocons très fins et une autre partie se dissout ; on peut expliquer les modifications qu'éprouve la caséine par la dissolution de la chaux combinée dans l'acide lactique résultant de la fermentation.

Le tableau suivant contient les résultats d'analyse complète de koumys mis en bouteilles après vingt et une heures de préparation, comparé au lait de jument frais qui a servi à le préparer, et examiné par Vieth à des époques variables après la préparation.

ANALYSE COMPARÉE DU LAIT DE JUMENT ET DU KOUMYS (VIETH)

100 PARTIES CONTIENNENT	LAIT de jument	KOUMYS DE		
		1 jour	8 jours	21 jours
Eau	90,06	91,87	92,38	92,42
Alcool	»	3,29	3,26	3,29
Beurre	1,09	1,17	1,14	1,20
Caséine		0,80	0,85	0,79
Albumine	1,89	0,15	0,32	0,32
Lactoprotéine et peptone		1,04	0,59	0,76
Lactose	6,85	0,39	0,09	»
Acide lactique	»	0,96	1,03	1,00
Cendres solubles	0,08	0,10	0,12	0,13
Cendres insolubles	0,23	0,23	0,22	0,23

Les chiffres qui précèdent sont, pour un certain nombre d'éléments, en désaccord avec ceux de Biel, ainsi qu'on l'a dit plus haut, et avec ceux de Dochmann. En effet, d'après Vieth, la proportion d'acide lactique et d'alcool atteindrait son maximum en une journée, et la proportion de peptone, au lieu d'augmenter progressivement, comme le veut Dochmann, semble diminuer.

(1) Dochmann, *Jahr. f. Thierch.*, t. XI, p. 190, 1881.
(2) Biel, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 159, 1886.

En résumé, par la faible quantité d'alcool qui varie de 20 à 30 centimètres cubes au litre, et par les albumines modifiées qu'il renferme, le koumys constitue une boisson nutritive de facile digestion qu'on a songé à employer en thérapeutique, particulièrement chez les tuberculeux. A faible dose, c'est un bon stimulant de l'estomac qui réveille l'appétit et facilite la digestion; à dose considérable, trois litres à trois litres et demi par jour, il peut suffire pendant longtemps à l'alimentation des tuberculeux chez lesquels il provoque un engraissement manifeste accompagné d'une augmentation considérable de l'urée, de l'acide sulfurique et des phosphates dans l'excrétion urinaire (Biel).

Kéfir. — Le kéfir est une boisson acidulée, légèrement alcoolique et peptonisée, qui ressemble beaucoup au koumys, et que les montagnards du Caucase préparent en versant le lait de leurs animaux, vaches ou chèvres, dans des outres où une préparation antérieure a laissé un dépôt de ferment sur les parois; après un jour ou deux, le liquide peut être consommé, et l'on peut le mettre en bouteilles si l'on veut l'avoir mousseux.

Voici, d'après Hammarsten (1), auquel on doit une longue étude sur ce produit, l'analyse de trois échantillons de kéfir de deux jours de préparation.

ANALYSE DU KÉFIR

100 PARTIES CONTIENNENT	N° 1	N° 2	N° 3
Eau	88,260	89,092	89,493
Matieres albuminoïdes	3,306	2,985	3,180
Graisses	3,350	3,103	2,810
Lactose	2,784	2,900	2,372
Acide lactique	0,810	0,606	0,765
Alcool	0,700	0,660	0,700
Sels	0,790	0,654	0,680

Les matières albuminoïdes présentaient la composition suivante :

	N° 1	N° 2	N° 3
Caséine	2,96	2,742	2,991
Lactalbumine	0,28	0,173	0,105
Peptones	0,046	0,070	0,084
Total pour 100 des liquides	3,306	2,985	3,180

(1) Hammarsten, *Jahr. f. Thierch.*, t. XVI, p. 163, 1886.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE III

TISSU NERVEUX

CHAPITRE IV

TISSU OSSEUX

CHAPITRE IV

ACIDES AMIDÉS

CHAPITRE V

PTOMAINES

CHAPITRE VI

ACIDES

CHAPITRE VII

DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES

CHAPITRE VIII

MATIÈRES COLORANTES DE L'URINE

CHAPITRE IX

HYDROCARBONÉS

CHAPITRE XIII

INFLUENCE DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES OU AUTRES SUR LA COMPOSITION DE L'URINE

EXCRETION LACRYMALE : LES LARMES

EXCRETIONS CUTANÉES

EXCRETION MUQUEUSE

LE SPERME



Tours. — Imp. Deslis Frères, 6, rue Gambetta.